

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2018-2019

N 62

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

Spécialité pharmacie hospitalière

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DURET-AUPY Nina n e le 12 Février 1993   Chambray-
l s-Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 JUIN 2019

PUI et Nutrivigilance: sécurisation du circuit des
DADFMS et des laits infantiles

JURY

Président : ALLOUCHI Hassan, Professeur, Faculté de
Pharmacie - TOURS

Membres :

Martine URBAN, Pharmacien Hospitalier PH, CHU
d'Angers

Sandy VRIGNAUD, Pharmacien Hospitalier PH, CHU
d'Angers

Dr Magalie BARTH, Médecin PH, CHU d'Angers

Pr Olivier DUVAL, Pharmacien PU-PH, Faculté de Santé,
Angers

ANNEE : 2017 - 2018

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Asseseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

20 PROFESSEURS

| | | |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CRECHE | Joël | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| DOMENECH | Jorge | HEMATOLOGIE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | PHARMACOGNOSIE |
| GIRAUDEAU | Bruno | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| GUEIFFIER | Alain | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| GUILLOTEAU | Denis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Veronique | PHARMACOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

2 PROFESSEURS EMERITES

| | | |
|----------|-------------|--|
| AGAFONOV | Viatcheslav | CHIMIE PHYSIQUE |
| RIDEAU | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |

38 MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|--------------------|-----------|--|
| ALLARD-VANNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BAKRI | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BONNIER | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BOUVIN-PLEY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| COURTOIS | Martine | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |

| | | |
|--------------------------|----------------------|---|
| DELAYE | Pierre-Oliver | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MARCHAIS | Hervé | PHARMACIE GALENIQUE |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MUNNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| OMBETTA-GOKA | Jean-Edouard | CHIMIE ORGANIQUE |
| OUDIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| RESPAUD | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOUILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VERGOTE | Jackie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VIERRON | Emilie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

| | | |
|---------------|---------------|--------|
| CHALON | Sylvie | INSERM |
|---------------|---------------|--------|

2 CHARGES DE RECHERCHE

| | | |
|----------------|---------------------|------|
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRA |
| MOIRE | Nathalie | INRA |

1 PRAG

| | | |
|------------------------|--------------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|------------------------|--------------|---------|

1 AHU

| | | |
|--------------------------|--------------|--------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
|--------------------------|--------------|--------------------|

2 ATER

| | | |
|------------------|---------------|--|
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
TOURS

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
"PHILIPPE MAUPAS"

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Sommaire

REMERCIEMENTS

GLOSSAIRE

INTRODUCTION

PARTIE 1 : DADFMS, LAITS INFANTILES : MIEUX CONNAITRE

LES DADFMS

1. Définition

2. Réglementation

2.1. Classification par composition nutritionnelle

2.2. Classification par indication

2.3. Classification par niveau de risque

3. Circuit des produits

3.1. Mission des instances

3.1.1. Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)

3.1.2. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

3.2. Mise sur le marché

3.2.1. Procédure d'enregistrement

3.2.2. Etiquetage

3.2.3. Contrôles

3.2.4. Remboursement et tarif

3.3. Dispensation

3.3.1. DADFMS et monopole pharmaceutique

3.3.2. Mission optionnelle des PUI

3.3.3. Missions des pharmacies d'officine

3.3.4. Cas spécifique de l'AGEPS

3.3.5. Circuit décentralisé pour les DADFMS «non à risque »

3.3.6. Circuit centralisé pour les DADFMS « à risque »

4. DADFMS et laits infantiles

4.1.1. Composition des laits infantiles

4.1.2. Laits DADFMS

5. Synthèse

LES MALADIES METABOLIQUES

1. Définition des Maladies Métaboliques Héritaires (MHM)

1.1. Des pathologies rares et néanmoins très variées

1.2. Une spécialité jeune et méconnue

2. Prévalence de MHM

3. Risque clinique

4. Centres de référence et de compétence

4.1. Définition

4.2. Plan national maladies rares

5. Cas du CHU d'Angers

6. DADFMS utilisés dans les MHM

6.1. Dénomination des produits

6.2. Conditionnement des produits

BIBERONNERIE : QUI S'OCCUPE DES BIBERONS A L'HOPITAL ?

1. Cadre réglementaire

1.1. Principes Hazard analysis and control critical points (HACCP)

1.2. Personnel impliqué

- 1.3. Responsabilités
2. **Lactariums**

PRODUITS FRONTIERE

1. **Définitions**
2. **Médicament ou non, une limite floue**
 - 2.1. Médicament chez nous, complément alimentaire ailleurs : l'oxoglutarate d'ornithine
 - 2.2. La vitamine C : médicament ou complément alimentaire ? Tout dépend de la dose
3. **Discussion**

PARTIE 2 : PERCEPTION DU RISQUE, ETUDE DES INCIDENTS DECLARES AUTOUR DES DADFMS DANS LES MHM ET PLAN D'ACTION

PERCEPTION DU RISQUE

1. **Définitions**
2. **Perception paradoxale du risque en santé**
3. **Perception du risque médicamenteux**
 - 3.1. Dans la population générale
 - 3.2. Chez les professionnels de santé
4. **Perception du risque lors de la préparation de biberons**
 - 4.1. Risque infectieux
 - 4.2. Risque d'erreur de produit

RETOUR D'EXPERIENCE DU CHU D'ANGERS

1. **Gestion des évènements indésirables liés aux produits de santé au CHU d'Angers**
2. **Les déclarations**
 - 2.1. Retraits de lot
 - 2.1.1. LACTALIS
 - 2.1.2. GUIGOZ
 - 2.2. Erreurs sur le circuit des DADFMS
 - 2.2.1. Erreur de prescription
 - 2.2.2. Prescription incomplète (identitovigilance)
 - 2.2.3. Erreurs de préparation
 - a) Déroulé de l'incident du 31 décembre 2017
 - b) Analyse selon la méthode ORION
 - c) Analyse selon la méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management)
 - d) Bilan des causes
 - 2.3. Autres erreurs n'impliquant pas la PUI
 - 2.3.1. Erreurs de patients lors de l'administration de lait maternel
 - 2.3.2. Erreur d'aliment

INCIDENTS DECLARES DANS LE DISPOSITIF NATIONAL DE NUTRIVIGILANCE ET REVUE DE LA LITTERATURE

1. **Nutrivigilance : définition**
2. **Bilan du dispositif de Nutrivigilance**
 - 2.1. Cas déclarés concernant les DADFMS dans la base nationale
 - a) Bilan
 - b) Erreurs de délivrance
3. **Incidents retrouvés dans la littérature**

BILAN

ACTIONS MISES EN PLACE ET PERSPECTIVES

1. **Préambule**
2. **Connaissance des produits**
 - 2.1. Module de formation
 - 2.2. Livret sur les DADFMS utilisées dans les MHM
3. **Connaissance des circuits et des responsabilités**

4. **En résumé : ce que le Pharmacien doit savoir à chaque étape du circuit**
5. **Discussion et perspectives**

CONCLUSION

ANNEXE 1 : ORGANIGRAMME DGCCRF

ANNEXE 2 : RECAPITULATIF DES RETRAITS DE LOT SUCCESSIFS LACTALIS

ANNEXE 3 : BILAN 2010-2014 NUTRIVIGILANCE

ANNEXE 4 : EXTRAIT DE LA FORMATION DADFMS

ANNEXE 5 : EXTRAIT DU LIVRET DADFMS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

Remerciements

Je remercie le **Pr ALLOUCHI** qui a accepté de présider le jury de cette thèse.

Je remercie également le **Pr DUVAL** de faire partie du jury.

Merci au **Dr Barth** d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail qui je l'espère n'intéressera pas seulement les pharmaciens.

Sandy, merci à toi qui a beaucoup travaillé sur le sujet des DADFMS, j'espère que tu apprécieras ce travail et qu'il te sera utile.

Martine, une co-interne m'avait dit en deuxième année que l'on ne choisissait pas vraiment son sujet de thèse mais plutôt son directeur de thèse. Je crois qu'elle avait tout à fait raison. Dès la première analyse de cause à laquelle j'ai assisté, quand j'étais encore en pharmacovigilance, j'ai eu envie de travailler avec toi et de m'intéresser plus particulièrement aux risques liés au circuit du médicament à l'hôpital. Le stage de gestion des risques « made in Angers » a été comme un déclic pour moi qui ne savais pas encore exactement ce que je voulais être dans ma pratique de futur pharmacien. Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour tout.

Je tiens à remercier tout particulièrement **Mme VO VAN-REGNAULT** de la Nutrivigilance, ainsi que l'Anses pour l'accès à leurs données et leur aide précieuse.

Merci également à l'équipe pharmaceutique de **l'AGEPS** pour leur relecture.

Merci à l'équipe de la **biberonnerie** du CHU d'Angers (Mme POTDVIN et Mme JOUAULT notamment) ainsi qu'à l'équipe de **l'Unité de Production Culinaire** et à la **Direction des Services Économiques et Administratifs** pour avoir participé à ce travail.

Également un remerciement à **Mme MOLL et au Pr Granry**, organisateurs du DU de Gestion des Risques. Ce DU m'a apporté les notions qui m'ont permis d'écrire une grande partie de cette thèse. J'adresse d'ailleurs une pensée pour ma **promotion de**

DU Gestion des Risques 2017-2018 à Angers, j'étais heureuse de vous rencontrer, vous êtes géniaux.

Mille mercis à toi **Mélina**, l'année passée au secteur Gestions des risques et Matéiovigilance n'aurait pas été aussi exceptionnelle sans toi.

A toutes les équipes qui m'ont encadrée pendant mon internat, que ce soit à Angers, à Tours ou à Blois, merci de tout ce que vous m'avez appris, je vous en suis reconnaissante.

A tous mes co-internes, merci pour ces belles années ; l'internat a été pour moi une expérience incroyable.

A mes amies de la faculté de pharmacie de Tours, mais aussi du lycée, même si nous sommes éparpillés un peu partout, je ne vous oublie pas.

Adrien, merci pour ton soutien, merci de partager ma vie, tu comptes tellement pour moi que les mots ne suffisent pas à l'exprimer.

A mes parents et mes grand-mères qui m'ont toujours soutenue et m'ont donné tellement de bonheur. Je suis fière de ce que je suis aujourd'hui grâce à vous.

A ma sœur, sans qui mes posters et diverses présentations orales (dont la soutenance de ce mémoire) ne seraient pas aussi abouties et sur qui je sais que je peux toujours compter.

A ma Juliette, parce que tu es une merveilleuse personne et une super amie.

A mes grands-pères, partis un peu trop tôt.

A Coraline, partie beaucoup trop tôt. Je ne t'oublierai jamais.

A toutes les personnes qui, de près ou de loin et de quelque manière que ce soit, m'ont apporté leur concours.

Glossaire

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

Anses : Agence Nationale de de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (anciennement AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

AP : Auxiliaire de puériculture

AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris

ARS : Agence régionale de santé (anciennement ARH : agence régionale hospitalière)

CRPV : Centre régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

DADFMS : Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales

DDASS : Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DRASS : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales

EI : Évènement Indésirable

EIG : Évènement Indésirable Grave

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Loi Hôpital Patient Santé Territoire

LPPR : Liste des produits et prestations remboursables

MHM : Maladies héréditaires du métabolisme

PUI : Pharmacie à usage intérieur

UPC : Unité de production culinaire

Introduction

Tous les pharmaciens ont entendu parler des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales), au moins dans leurs lointains souvenirs d'étudiants. Cependant, nous ne connaissons pas vraiment cette catégorie de produits qui semble de prime abord vaste et obscure, et nous connaissons encore moins les risques qui peuvent y être associés.

A l'hôpital, la gestion de ces produits relève des missions optionnelles des PUI (Pharmacies à Usage Intérieur) ; leur gestion est alors sous la responsabilité du pharmacien qui n'en prend pas toujours la mesure. S'il s'agit d'une gestion optionnelle, ces produits concernent potentiellement toutes les PUI car les patients traités par des DADFMS peuvent être hospitalisés dans tout établissement. Ce sont souvent des patients fragiles, souffrant de pathologies chroniques potentiellement graves.

Au niveau du secteur gestion des risques de la PUI du CHU d'Angers, notre attention a été attirée à plusieurs reprises sur le circuit des DADFMS, et en particulier les laits infantiles. Plusieurs incidents ont marqué les années 2017 et 2018 concernant ces produits : deux déclarations d'EIG (événements indésirables graves) ainsi que deux retraits de lots. Nous avons alors choisi de nous intéresser au circuit de ces produits « frontière » du monopole pharmaceutique afin d'améliorer leur sécurisation.

Pour sécuriser le circuit il est nécessaire de mieux le connaître ; dans une première partie nous resituerons et clarifierons le contexte réglementaire, la définition des DADFMS, leur circuit, nous préciserons également la gestion des laits infantiles dans les établissements de santé. Dans une seconde partie, nous analyserons les incidents déclarés autour de ces DADFMS localement au CHU d'Angers et nationalement dans le cadre du dispositif de Nutrivigilance. De cette analyse nous déclinons le plan d'action établi, en lien avec les acteurs de terrain, afin de sécuriser le circuit de ces produits, notamment *via* une meilleure perception des risques qui y sont associés.

Partie 1 : DADFMS, laits infantiles : mieux connaître

Les DADFMS

Lorsque que l'on s'intéresse aux DADFMS, de nombreuses notions et questionnements sont soulevés et nécessitent d'être définis. Cette complexité est représentée sur la carte mentale en Figure 1.

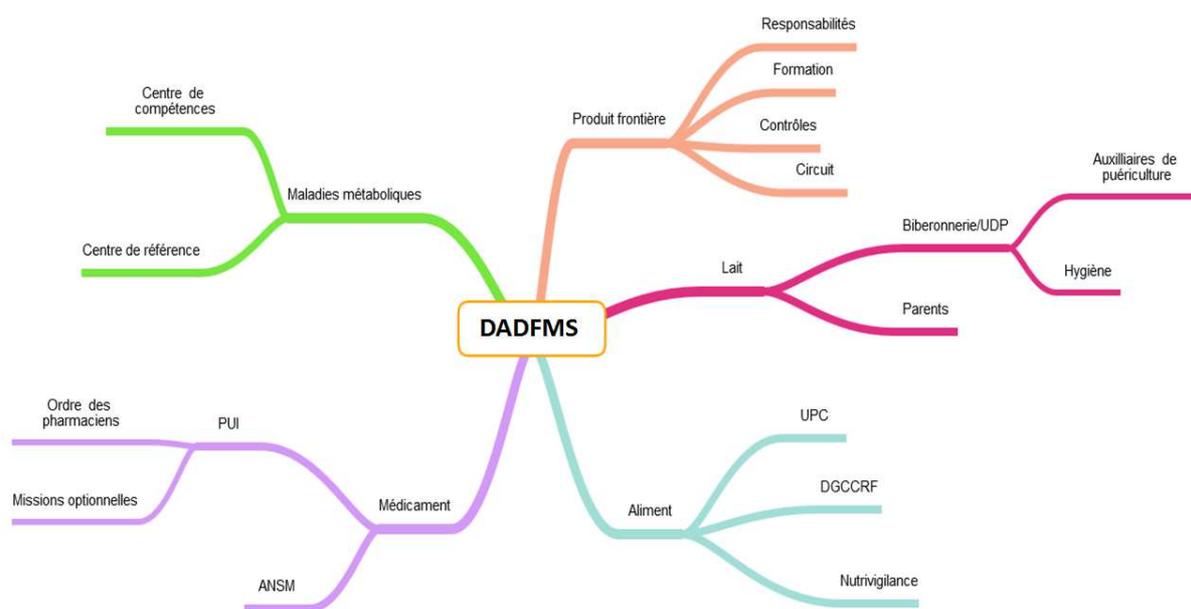


Figure 1: Carte mentale DADFMS

1. Définition

Les DADFMS sont les Denrées Alimentaires Destinés à des Fins Médicales Spéciales, anciennement ADDFMS (Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales). Elles sont définies par le CSP (Code de la Santé Publique) par l'article L5137-1(1), toujours sous le terme « ADDFMS » :

« On entend par aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales les aliments destinés à une alimentation particulière qui sont spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités

d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé appelle d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux. Ils ne peuvent être utilisés que sous contrôle médical. »

2. Réglementation

La réglementation classe les DADFMS de différentes manières, en « poupées russes ». Nous allons maintenant détailler ces classifications.

2.1. Classification par composition nutritionnelle

La réglementation française découle de la directive européenne 99/21/CEE(2) publiée le 25 Mars 1999 transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000(3). Dans la directive, les « ADDFMS » constituent une sous-catégorie des « aliments destinés à une alimentation particulière » qui eux-mêmes sont une sous-catégorie des « denrées alimentaires » régies par Le Code de la consommation. Cette directive est toujours applicable à ce jour pour les ADDFMS, même si ceux-ci ont changé de dénomination suite à la parution de la directive européenne 2009/39/CE(4) qui régit maintenant les denrées alimentaires destinées à des populations particulières (on ne parle plus de « produits diététiques »). Les ADDFMS deviennent DADFMS, mais aucun décret spécifique à leur sujet n'est paru suite à cette nouvelle directive, même si celle-ci prévoit la parution d'un tel décret.

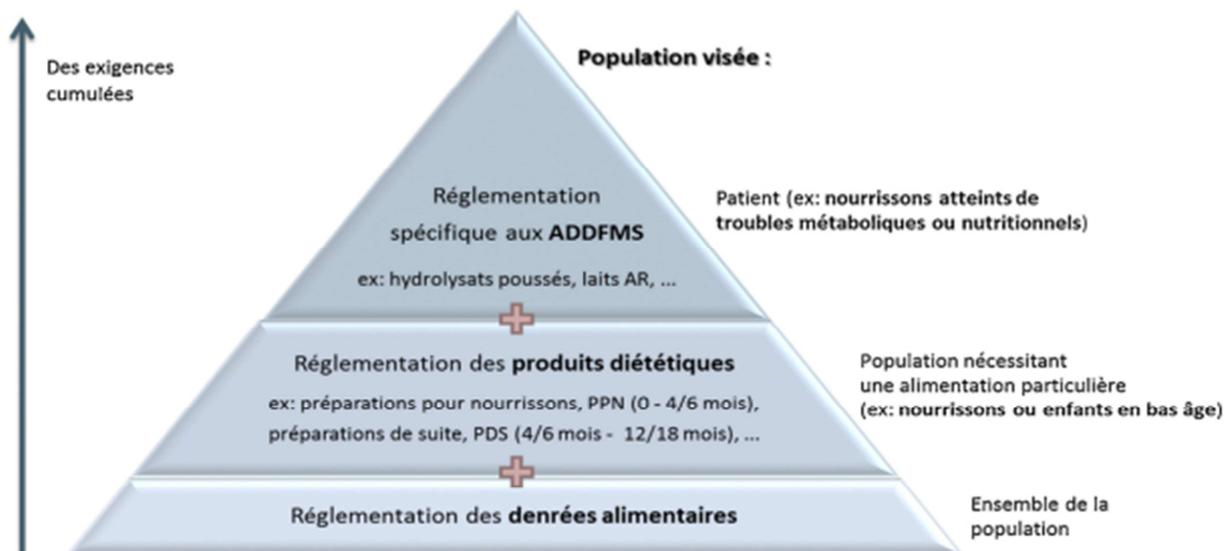


Figure 2: Différent niveaux de réglementation des DADFMS(5)

L'arrêté du 20 septembre 2000 classe plus précisément les DADFMS en 3 catégories :

- Les aliments « **complets du point de vue nutritionnel avec une composition normale en éléments nutritifs** », qui peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés ;
- Les aliments « **complets du point de vue nutritionnel avec une composition adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie** », qui peuvent constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles ils sont destinés ;
- Les aliments « **incomplets du point de vue nutritionnel avec une composition normale ou adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie, un trouble ou une maladie** », qui ne peuvent pas constituer la seule source d'alimentation.

La notion de « **complet du point de vue nutritionnel** » renvoie à un apport d'un mélange équilibré des trois types de nutriments: glucides, lipides et protéines, utilisable comme seule source d'alimentation, c'est-à-dire compatible avec les ANC (apports nutritionnels conseillés). A l'inverse, un produit « **incomplet** » n'est pas un mélange équilibré en glucides, lipides et protides et ne peut pas être utilisé comme seule source d'alimentation.

Pour un produit « **complet du point de vue nutritionnel** », la composition en glucides, protéines, lipides, et en vitamines, minéraux et fibres peut être soit « normale », soit « **adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie** ». Une composition dite « normale » est adaptée aux besoins de la population générale, alors qu'une composition « **adaptée pour répondre aux besoins propres à une pathologie** » est enrichie ou appauvrie en certains éléments.

2.2. Classification par indication

Si l'arrêté du 20 septembre 2000 classe les DADFMS par composition, dans la pratique, on distingue 4 catégories de DADFMS selon leur indication :

- Les DADFMS destinées à une **complémentation nutritionnelle orale** (CNO). Ex : crèmes hyperprotidiques et hyperénergétiques indiquées dans la dénutrition type Fortimel®
- Les DADFMS destinées à la **nutrition entérale** (NE). Ex : mélanges nutritifs hypercaloriques hyperprotéinés indiqués dans la dénutrition type Fresubin®
- Les DADFMS **formulées pour les nourrissons** : les préparations pour nourrissons et les préparations de suite (laits permettant de faire la transition avec une alimentation diversifiée, indiqués entre 4 mois et 1 an). Ex : laits hypoallergéniques, lait anti-régurgitations
- Les DADFMS destinés à la **prise en charge des maladies héréditaires du métabolisme** (MHM) Ex : Ketocal®, Duocal®, MSUD Secunda® ...

La publication de la liste précise est prévue dans l'article L.5137-2(6) du Code de la santé publique : « *Sont soumis à prescription médicale obligatoire les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui répondent :*

- *Aux besoins nutritionnels particuliers de personnes atteintes d'une des maladies nécessitant ce type d'apport et **figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé** ;*
- *A des caractéristiques déterminées par le même arrêté. »*

Une telle liste n'existe pas actuellement.

Le statut de ces produits est en constante évolution. Le Règlement (UE) N° 609/2013(7) concernant la révision de la législation diététique prévoit que la directive actuelle sur les DADFMS soit remplacée par le Règlement délégué (UE) 2016/128(8). Pour les exigences spécifiques en matière de composition et d'information sur les DADFMS, celui-ci sera applicable à la place de la Directive 1999/21/CE à partir du 22 Février 2019 (sauf pour les DADFMS pour nourrissons pour lesquels la directive ne sera applicable qu'en 2020).

Ce nouveau règlement émis en 2015 n'est volontairement mis en application qu'en 2019, soit quatre ans après son entrée en vigueur, pour permettre aux exploitants du secteur alimentaire de s'adapter aux nouvelles exigences.

Ce règlement aborde plusieurs points qu'il nous paraît intéressant de souligner:

- L'interdiction d'allégations nutritionnelles et de pratiques promotionnelles ciblant directement les consommateurs. En effet ces DADFMS ne peuvent être utilisées que sous contrôle médical et pour des patients se distinguant du profil général de la population en bonne santé. Par ce point, la réglementation se rapproche de celle des médicaments
- La déclaration nutritionnelle et la teneur en vitamines et substances minérales doivent être précisées. De nouvelles règles fixent des quantités minimales et maximales en vitamines et substances minérales
- Le paragraphe suivant est également retrouvé : *« En raison de la grande diversité des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, de l'évolution rapide des connaissances scientifiques sur lesquelles ces denrées sont basées et de la nécessité de laisser assez de jeu pour permettre le développement de produits innovants, il n'est pas opportun de fixer des règles détaillées portant sur la composition des dites denrées. Il est néanmoins important de définir à leur égard des principes et des exigences spécifiques afin de garantir qu'elles sont sûres, salutaires et efficaces pour les personnes auxquelles elles sont destinées, selon des données scientifiques généralement admises »*. Ce point démontre à quel point ces produits frontière entre le médicament et l'aliment sont difficiles à définir.

2.3. Classification par niveau de risque

L'arrêté du 20 septembre 2000 introduit la notion de risque, pour les patients auxquels les produits ne sont pas destinés et impose de faire mentionner ce risque, quand il existe, sur l'étiquetage. Les mentions seront alors les suivantes :

- la mention « *AVIS IMPORTANT* » (ou équivalent) « *PRODUITS SOUMIS A PRESCRIPTION OBLIGATOIRE* »
- la mention « *AVIS IMPORTANT* » (ou équivalent) « *PRODUITS COMPORTANT UN RISQUE POUR LA SANTE LORSQU'IL EST CONSOMME PAR DES PERSONNES QUI N'ONT PAS LA PATHOLOGIE, LE TROUBLE OU LA MALADIE POUR LESQUELS LE PRODUIT EST PREVU* » (ou équivalent)

Les DADFMS « **à risque** » ainsi qualifiées par l'arrêté du 20 septembre 2000 ont une utilisation plus stricte. Ces DADFMS « **à risque** » sont soumises à prescription médicale, et non plus au seul « contrôle médical ». C'est le cas par exemple de tous les DADFMS indiquées dans les MHM.

Ces DADFMS ne peuvent être délivrées que par les PUI, pharmacies d'officine ou personnes morales agréées par le préfet de département (exemple des prestataires comme l'AGEPS). Ces DADFMS à risque suivent alors le circuit d'un médicament.

Ainsi la réglementation met en lumière que le risque principal de ces DADFMS qualifiées comme « à risque » est le risque de carence chez la population générale à laquelle elles ne sont pas destinés, et non un risque pour les populations particulières à qui ces aliments sont destinés. Nous reviendrons sur cette notion de risque dans la deuxième partie de notre travail.

3. Circuit des produits

3.1. Mission des instances

En tant que pharmaciens, nous connaissons assez peu les instances encadrant les denrées alimentaires. Un rapide rappel de leurs missions nous a semblé nécessaire.

3.1.1. Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)

Les missions de la DGCCRF se déclinent en 3 axes :

- Garantir les conditions d'un fonctionnement équilibré et transparent des marchés
- Informer de façon loyale les consommateurs et contribuer ainsi à donner confiance dans leurs actes d'achats
- Préserver la sécurité des consommateurs (axe qui nous intéresse principalement). Dans ce cadre, la DGCCRF intervient sur tous les produits, alimentaires et industriels, et à tous les niveaux (production, importation, distribution) ainsi que sur les services. Elle suit au niveau européen les indices de dangerosité des produits qui lui sont communiqués par les États membres de l'Union européenne. Les actions sont renforcées dans les domaines à risque comme les résidus de pesticides dans les aliments d'origine végétale, les jouets et articles de puériculture, les activités sportives et de loisirs, et les accidents de la vie courante. La plupart des actions en matière de sécurité s'appuient sur l'expertise de laboratoires (Service Commun des laboratoires de la DGCCRF et de la Douane).(9)

L'organigramme de la DGCCRF est présenté en **Annexe 1**.

3.1.2. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Les missions de l'Anses, fixées par l'ordonnance n°2010-18 du 7 janvier 2010, couvrent l'évaluation des risques dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en vue d'éclairer les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire. L'Agence est placée sous la tutelle des ministres chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation. L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste. Elle contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation.

Elle contribue également à assurer : la protection de la santé et du bien-être des animaux, la protection de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés

nutritionnelles et fonctionnelles des aliments. Elle exerce enfin des missions relatives aux médicaments vétérinaires.

Dans son champ de compétence, elle a pour mission d'évaluer les risques, de fournir aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques, ainsi que l'expertise et les appuis scientifiques et technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion des risques. Elle assure des missions de veille, d'alerte, de vigilance et de référence. Elle définit, met en œuvre et finance des programmes de recherches scientifique et technique. Elle propose aux autorités compétentes toute mesure de nature à préserver la santé publique. Lorsque celle-ci est menacée par un danger grave, elle recommande à ces autorités les mesures de police sanitaire nécessaires. Elle participe aux travaux des instances européennes et internationales, et y représente la France à la demande du Gouvernement.(10)

3.2. Mise sur le marché

3.2.1. Procédure d'enregistrement

Pour commercialiser une DADFMS, le fournisseur doit réaliser une déclaration de mise sur le marché à la DGCCRF et fournir un modèle d'étiquetage. La DGCCRF peut, si elle juge le produit à risque, saisir pour évaluation scientifique l'Anses. Le CES (comité d'experts scientifiques) «Nutrition humaine» de l'Anses émet alors un avis après étude, entre autre, de la composition du produit au regard de son indication et de l'étiquetage. Le CES est un collectif d'experts dont la création et le domaine d'expertise sont définis par le directeur général de l'Anses après avis du conseil scientifique et délibération du conseil d'administration. Les membres du CES et son président sont nommés *intuitu personae* par décision du directeur général, après analyse de leurs compétences, de leur déclaration publique d'intérêt et avis du conseil scientifique(10).

L'avis rendu par l'Anses ne conditionne pas la commercialisation de la DADFMS, et n'est pas demandé systématiquement. La commercialisation sous le statut de DADFMS fait

donc l'objet d'un contrôle limité, et n'est pas sujette à une véritable procédure d'autorisation de mise sur le marché, mais à une simple procédure d'enregistrement.

Historiquement, l'arrêté du 20 Septembre 2000 faisait référence à un article du CSP, aujourd'hui obsolète, qui prévoyait une déclaration préalable à l'AFSSAPS lors de la première mise sur le marché d'une DADFMS « à risque ». Faute de publication d'un décret d'application concernant l'intervention de l'ANSM, les dispositions de cet article n'ont jamais été suivies.

Les principaux fournisseurs des DADFMS à risque, qui seront ceux qui nous intéresseront, sont les suivants : LACTALIS, MILUPAS, NUTRICIA (SHS international), MEAD JOHNSON, MODILAC/SODILAC et VALPIFORM.

A noter que ces fournisseurs appartiennent à l'industrie agro-alimentaire et non à l'industrie pharmaceutique.

3.2.2. Etiquetage

En ce qui concerne l'étiquetage, les mentions obligatoires sont pour :

- **Les DADFMS à risque** : sous la mention « AVIS IMPORTANT » : la mention « Produit soumis à prescription médicale obligatoire » et une mention indiquant que le produit comporte un risque pour la santé lorsqu'il est consommé par des personnes qui n'ont pas la pathologie, le trouble ou la maladie pour lequel le produit est prévu
- **Les DADFMS non à risque** : sous la mention « AVIS IMPORTANT » : la mention « Produit à utiliser sous contrôle médical »
- **Les DADFMS complets nutritionnellement** : sous la mention « AVIS IMPORTANT » : la mention « Produit pouvant constituer la seule source d'alimentation »
- **Les DADFMS destinés à une population/pathologie particulière** : mention « Pour les besoins nutritionnels en cas de (nom de la pathologie, du trouble ou de la maladie)
- **Les DADFMS incomplets** : sous la mention « AVIS IMPORTANT » : la mention « Produit ne pouvant constituer la seule source d'alimentation »

D'autres mentions peuvent être ajoutées : mention indiquant la catégorie d'âge à laquelle le produit est destiné, précautions d'emploi, contre-indications, avertissement que le produit ne doit pas être administré par voie parentérale.

Ces mentions sont cumulables et l'étiquette peut rapidement devenir complexe à déchiffrer.



Figure 3: Exemple d'étiquetage d'un CNO (DADFMS non à risque, incomplet nutritionnellement)

En tant que denrée alimentaire, leur étiquetage se soumet également à plusieurs règles imposées par la DGCCRF. Deux grandes règles doivent être respectées. L'étiquetage doit faire figurer diverses informations qui renseignent objectivement le consommateur. Elles doivent être rédigées au moins en français, et l'étiquetage doit être loyal et précis ; il ne doit pas induire le consommateur en erreur (composition du produit, origine, etc.).

Les mentions obligatoires qui doivent figurer sur les produits préemballés et qui s'appliquent aux DADFMS sont les suivantes :

- la dénomination de vente qui définit le produit
- la liste des ingrédients mis en œuvre par ordre d'importance décroissante (y compris additifs et arômes). Les ingrédients allergènes doivent être mis en relief
- la quantité nette du produit en volume (produit liquide) ou masse (autres produits)
- la date de consommation pour les denrées périssables : Date Limite de Consommation (DLC) « à consommer jusqu'au... » ou pour les produits de conservation : Date de Durabilité Minimale (DDM) « à consommer de préférence avant ... ». Ces mentions doivent figurer en toutes lettres
- l'identification de l'opérateur sous le nom duquel la denrée est commercialisée. Il doit être implanté dans l'Union Européenne
- le numéro du lot de fabrication, à des fins de traçabilité. En revanche, la dénomination du lot est libre
- le mode d'emploi, si la denrée nécessite un usage approprié ou une conservation spécifique (ex : à conserver dans un endroit sec)
- la déclaration nutritionnelle (obligatoire depuis le 13 décembre 2016)

| | |
|----------------------------|--|
| | Pour 100 g ou 100 ml |
| énergie | kJ/kcal |
| matières grasses | g |
| dont : | |
| acides gras saturés | g |
| acides gras mono-insaturés | g |
| acides gras polyinsaturés | g |
| glucides | g |
| dont : | |
| sucres | g |
| polyols | g |
| amidon | g |
| fibres alimentaires | g |
| protéines | g |
| sel | g |
| vitamines et sels minéraux | les unités figurant à l'annexe XIII, Part A, point 1 et % des apports de référence |

Le kiloJoule (kJ) est l'unité de mesure internationale de l'énergie.

Figure 4 : Contenu, présentation et expression de la déclaration nutritionnelle obligatoire(9)

3.2.3. Contrôles

La DGCCRF peut effectuer de façon non systématique un contrôle *a posteriori* par le biais des notifications. Elle peut demander au responsable de la mise sur le marché de lui faire parvenir tous les éléments scientifiques de nature à justifier les propriétés du produit et peut ensuite, si nécessaire, solliciter l'Anses pour la réalisation d'une évaluation par le CES.

Sur le terrain, la conformité de la composition et de l'étiquetage des DADFMS est vérifiée par les inspecteurs de la DDCCRF.

Les événements indésirables liés aux DADFMS sont déclarés dans le cadre de la Nutrivigilance (Anses). Ce point sera redétaillé plus tard.

3.2.4. Remboursement et tarif

En France, le système de santé prévoit le remboursement de certaines DADFMS. Pour être pris en charge par l'assurance maladie, le produit doit être inscrit sur la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) comme le précise l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale.(11)

Cette liste est établie après avis de la CEPP (Commission d'Évaluation des Produits et Prestations) rattachée à la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le dispositif d'inscription à la LPP(R) donne aux fabricants deux grandes options :

- L'auto-inscription sous description générique qui fixe un tarif de remboursement et un prix de vente au public limité pour un ensemble de produits similaires répondant à un cahier des charges spécifique (spécifications techniques, indications et conditions particulières de prescription ou d'utilisation).
- L'inscription sous nom de marque lorsque le produit ne répond à aucune ligne générique et que le fabricant souhaite revendiquer un service rendu innovant pour son produit. La procédure d'inscription requiert la transmission aux CEPP et CEPS (Comité économique des produits de santé) d'un dossier de demande comportant tous les éléments de nature médicale, technique et économique nécessaires à l'analyse du produit par ces deux instances. Il faut compter au minimum 6 mois entre le dépôt de la demande et la publication de l'arrêté d'inscription. Le renouvellement d'inscription du produit doit être effectué tous les 5 ans.

En plus de leur inscription sur la LPP(R), les DADFMS, pour être remboursées, doivent être obligatoirement prescrites médicalement dans le cadre d'une indication pour laquelle leur usage a été autorisé.

3.3. Dispensation

3.3.1. DADFMS et monopole pharmaceutique

Comme énoncé précédemment, on retrouve les DADFMS dans le Code de la santé publique : *Cinquième partie/Produits de santé/Livre Ier/Produits pharmaceutique/Titre III/Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés/Chapitre VII/Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.*

Ainsi, les DADFMS font partie du monopole pharmaceutique, mais répertoriées à « autres produits et substances pharmaceutiques réglementées », ce ne sont ni des médicaments, ni des dispositifs médicaux. Elles n'ont pas de propriétés curatives ou préventives au sens de l'article L5111-1 du CSP(12) qui définit le médicament par fonction et ne répondent pas non plus à la définition du médicament par composition. En effet, elles sont des produits diététiques qui ne renferment pas dans leur composition des substances chimiques ou biologiques. Les DADFMS sont des **aliments** cherchant à couvrir des besoins globaux ou spécifiques pour maintenir ou restaurer un état nutritionnel(13).

Elles ne font pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché via l'ANSM, ni d'essais cliniques comme on l'entend pour les médicaments. Elles n'ont pas non plus de marquage CE comme exigé pour les dispositifs médicaux.

3.3.2. Mission optionnelle des PUI

La dispensation des DADFMS relève des missions dites « optionnelles » des PUI (pharmacies à usage intérieur) soumises à autorisation de l'ARS (Agence Régionale de Santé) après avis de l'ordre des pharmaciens section H et de la DRASS (Direction régionale des affaires sanitaires et sociales) (Article R. 5126-9 du CSP(14)).

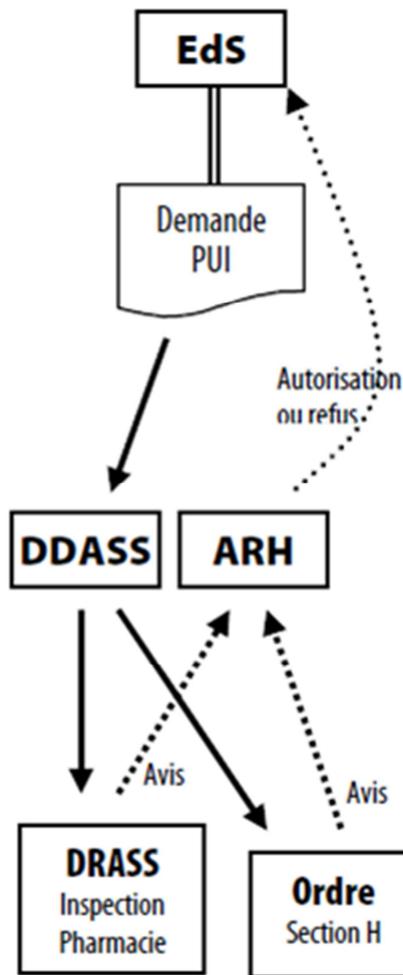


Figure 5 : Circuit de demande d'ouverture d'activité optionnelle de PUI (NB : l'ARH est maintenant l'ARS depuis le 1^{er} avril 2010)(15)

Pour cette activité optionnelle, l'autorisation doit être demandée lors de l'ouverture de la PUI, ou de façon complémentaire avant l'initiation de cette activité, pour répondre à un nouveau besoin par exemple.

La plupart des PUI ont cette activité dès lors que l'hôpital dans lequel elles sont implantées possède une activité de pédiatrie, de gériatrie ou une activité de rétrocession.

Dans le cadre de cette activité optionnelle, l'ordre des pharmaciens propose un référentiel(15) pour l'évaluation des activités des PUI. Pour chaque activité ce référentiel suit le plan suivant :

- Gestion de la qualité
- Organisation des activités
- Personnels
- Locaux
- Equipements

Ce référentiel s'appuie sur le CSP ainsi que sur les recommandations des BPH (bonnes pratiques hospitalières).

Pour ce qui est de l'activité de dispensation des DADFMS, le manuel spécifie les éléments d'évaluation et de référence suivants :

- Gestion de la qualité : un système qualité avec système documentaire maîtrisé (BPPH Chapitre 1. § 1.1.2. et BPPH Chapitre 1. § 1.3)
- Organisation – Activités : un organigramme intégrant toute personne intervenant dans le domaine des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (BPPH Chapitre 2. § 2.3.) et des fiches de poste pour chaque poste de travail (BPPH Chapitre 2. § 2.3.)
- Personnels : un effectif nécessaire à l'activité (Art. R. 5126-9 CSP) et une formation initiale et continue adaptées et enregistrées (BPPH Chapitre 2. §2.6.)
- Locaux : des locaux adaptés au stockage des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, à l'activité et à son volume (Art. R. 5126-12 CSP, BPPH Chapitre 3. § 3.2. § 3.3.3. et 3.3.3.2.1.) et adaptés à l'activité de délivrance et à son volume (BPPH Chapitre 3. § 3.3.3.et 3.3.3.2.2.)
- Equipements : des équipements adaptés à l'activité de délivrance et à son volume (Art. R. 5126-9 CSP)

Il faut noter que ce référentiel exige une **formation initiale et continue du personnel** susceptible de participer à l'activité de délivrance des DADFMS. Or, la plupart de ces produits sont de façon générale méconnus des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie qui n'ont pas dans leur cursus de cours spécifiques à ce sujet.

3.3.3. Missions des pharmacies d'officine

Les pharmacies d'officine sont également autorisées à délivrer certaines DADFMS car elles font partie du monopole officinal défini par l'ARS. Il s'agit des DADFMS des types suivants :

- les aliments lactés diététiques pour nourrissons dont les protéines sont hydrolysées utilisés dans les intolérances aux protéines du lait de vache (ex : MODILAC riz[®], GALLIA soja[®])
- les aliments de régime destinés aux enfants du premier âge (enfants de moins de quatre mois) atteints de troubles métaboliques ou nutritionnels, en vue de répondre à leurs besoins spécifique (ex : les solutions pour réhydratation orale ou les aliments de régime anti régurgitation)

3.3.4. Cas spécifique de l'AGEPS

Par ailleurs, l'AGEPS est autorisée à délivrer les médicaments et les DADFMS dans le cadre de la rétrocession par la PUI de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris). Elle effectue exclusivement des expéditions à domicile ou à la PUI de proximité, notamment dans le cadre des MHM.

3.3.5. Circuit décentralisé pour les DADFMS « non à risque »

Les DADFMS qualifiées « non à risque » par l'arrêté du 20 septembre 2000 sont non soumises à prescription médicale et peuvent être dispensées par les PUI, les officines ou par l'intermédiaire de prestataires de MAD (maintien à domicile). Cela facilite l'accès à une prise en charge de proximité, notamment pour les patients sous nutrition orale ou entérale (DADFMS destinées à une complémentation nutritionnelle orale et DADFMS destinées à la nutrition entérale).

3.3.6. Circuit centralisé pour les DADFMS « à risque »

Ces DADFMS se différencient des « non à risque » uniquement par leur étiquetage qui doit indiquer que ces DADFMS sont soumises à prescription médicale obligatoire et qu'elles comportent un risque pour la santé lorsqu'elles sont consommées par des

personnes qui n'ont pas la pathologie, le trouble ou la maladie pour lesquels le produit est prévu. Sont concernées principalement les DADFMS destinées au traitement des MHM.

Un cas particulier est à souligner, celui de la phénylcétonurie. En effet, la PCHP (pharmacie centrale des hôpitaux de Paris) a le monopole de la dispensation des DADFMS à risque destinées aux patients phénylcétonuriques en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. La PCHP envoie par voie postale les produits directement au patient, ou en passant par une PUI ou une officine qui ne sont alors que des « lieux de transit ». Cette organisation est régie par une circulaire spécifique DSS-1C/DGS/DH n°96-403 du 28 juin 1996. Cette particularité s'applique uniquement à la rétrocession. Aussi, les PUI peuvent posséder des DADFMS destinées au traitement de la phénylcétonurie en cas d'hospitalisation de patients suivis dans l'établissement.

L'article L5137-1 du CSP prévoit que ces DADFMS à risque ne peuvent être délivrées que par les PUI, pharmacies d'officine ou personnes morales agréées par le préfet de département. Or en pratique, seulement une centaine de patients s'approvisionneraient en DADFMS pour MHM dans une PUI autre que l'AP-HP, d'après Nadine BEAUMARD de SHS international (société de nutrition de l'enfant liée au groupe NUTRICIA) interrogée par B.DUFAY dans le cadre de son mémoire de pharmacien inspecteur en santé publique(16). Il y aurait alors un intérêt potentiel à centraliser les dispensations comme c'est le cas pour les DAFMS destinés aux patients atteints de phénylcétonurie.

Il ressort de cette organisation que le circuit de distribution des DADFMS est plus complexe qu'il n'y paraît, avec des directives parfois contradictoires. En effet, le circuit des DADFMS pour MHM hors phénylcétonurie est organisé par la circulaire DSS-1C/DGS/DH n°96-403 du 28 juin 1996 et stipule que ces produits sont référencés à l'AP-HP après avis d'un comité national d'experts des MHM (CNEMHM) siégeant auprès de la CNAMTS (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés). Cette organisation occulte les autres PUI hors AP-HP et est donc contraire aux directives de l'arrêté du 20 septembre 2000.

Même si cela serait contraire à l'arrêté du 20 septembre 2000, la délivrance exclusive par l'AP-HP des DADFMS destinés aux MHM semble en pratique présenter plusieurs avantages :

- Une centralisation des ces produits très spécifiques (qui concernent moins de 1500 malades en France(16)) auprès d'une entité compétente qui possède du personnel formé sur le sujet, avec des experts capables de juger de l'intérêt clinique et de la qualité (via des contrôles appropriés) des produits référencés.
- Une possibilité pour les patients d'être livré à domicile sans avoir à se déplacer en rétrocession dans l'hôpital autorisé le plus proche. Sachant que le traitement est souvent un traitement à vie et que la délivrance en rétrocession ne s'effectue que pour un mois, c'est un gain de temps important pour le patient.

4. DADFMS et laits infantiles

Les DADFMS auxquels nous allons principalement nous intéresser dans ce travail sont les DADFMS indiquées dans le traitement des MHM, qui se présentent pour la majorité sous forme de laits infantiles. Il nous semblait alors nécessaire d'effectuer un rapide point sur les laits infantiles.

4.1.1. Composition des laits infantiles

Les laits artificiels sont produits le plus souvent à partir de lait de vache. Ce lait possède une composition assez différente du lait de femme, il est notamment moins sucré et plus riche en protéines(17).

Les procédés de fabrication de lait « humanisé » ou « maternisé » ont tous en commun un ajout d'eau, de sucre, de crème au lait de vache, ainsi qu'un ajout de présure ou de trypsine afin de rendre les protéines plus digestes.

Le premier lait en poudre a été inventé par Marcel GUIGOZ et utilisait un procédé de dessiccation du lait de vache qui était chauffé sous vide à basse température.



Figure 6: Affiches Guigoz(18)

Les recommandations concernant les laits infantiles sont émises par le Code International de Commercialisation des Substituts du lait maternel, accepté par les membres de l'ONU en 1981(19).

Les laits artificiels sont composés de protéines, glucides, lipides, fibres, minéraux, vitamines et d'autres composants comme des nucléotides.

Dans le cadre de ce travail, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la composition en protéines des laits infantiles. En effet, dans le cadre des MHM, les DADFMS rencontrées peuvent être des mélanges d'acides aminés, lorsque l'on est face à une pathologie du métabolisme des protéines. Les protéines utilisées pour la fabrication des laits infantiles peuvent avoir plusieurs origines :

- Protéines du lait de vache (origine la plus commune)
- Protéines de riz indiquées dès la naissance dans les allergies aux protéines du lait de vache. Ces protéines ont alors une hydrolyse totale(20)
- Protéines de soja, en dernière intention chez les nourrissons présentant une allergie aux protéines du lait de vache (indiqué à partir de 6 mois seulement)

Ces protéines ont différents degrés d'hydrolyse, obtenue par réaction enzymatique et/ou thermique :

- Les protéines non hydrolysées (pour les laits classiques)
- Les hydrolysats poussés : ils sont utilisés lorsque le nourrisson présente une allergie aux protéines du lait de vache(21) et composent les laits dits hypoallergéniques. Il existe deux types de laits hypoallergéniques : ceux contenant des protéines de lactosérum hydrolysées, ceux contenant des protéines de caséine hydrolysées.

Les mélanges d'acides aminés pour MHM peuvent être obtenus par ces différents procédés, ou peuvent être réalisés à partir d'acides aminés synthétiques(22).

4.1.2. Laits DADFMS

Parmi les laits infantiles, seuls les laits anti régurgitations/épaissis/anti-reflux, les laits hypoallergéniques et les mélanges d'acides aminés destinés au traitement des MHM sont des DADFMS. La liste exhaustive n'est pas publiée à ce jour.

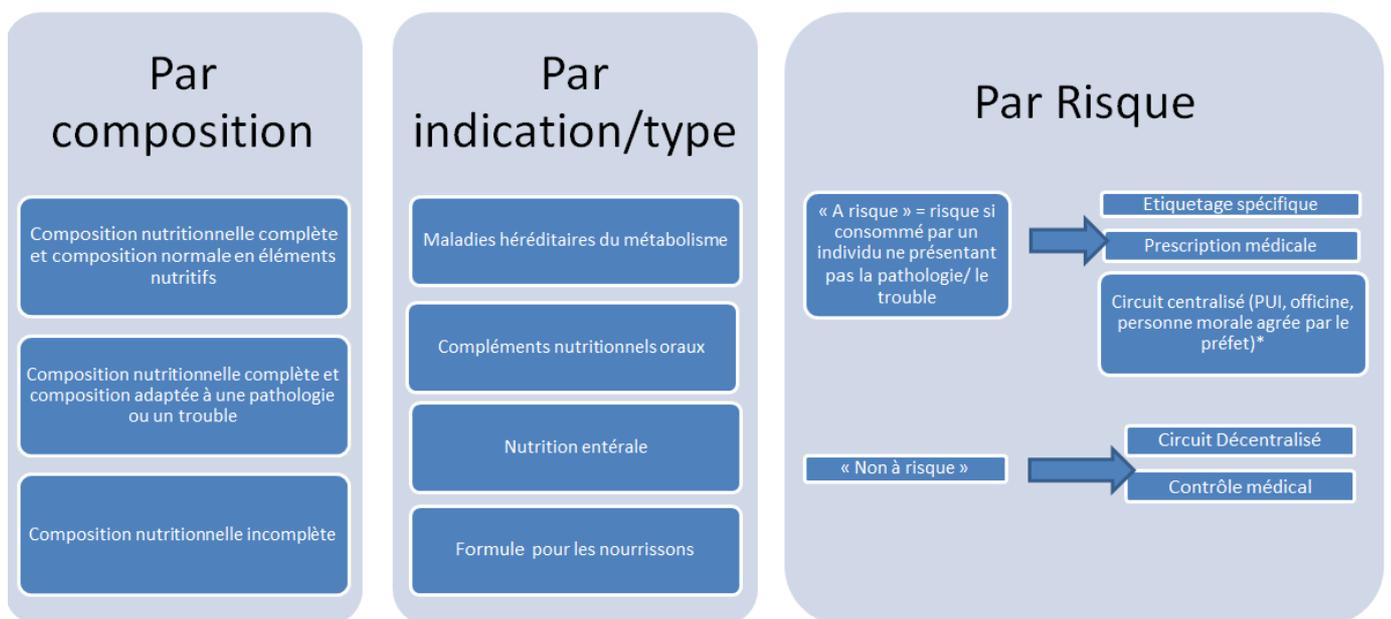
5. Synthèse

Afin de résumer et de clarifier la réglementation et la classification complexe des DADFMS, nous avons réalisé différents schémas : le premier (Tableau 1) présente le cadre juridique des DADFMS, et le second (Figure 7), les différentes classifications des DADFMS.

| Texte | Implications |
|---|---|
| Code de la santé publique (CSP) Art L5137-1 | <ul style="list-style-type: none"> DADFMS appartiennent au monopole pharmaceutique Distribution des DADFMS par les PUI, les officines et les personnes morales agréées |
| CSP Art L5137-2 | <ul style="list-style-type: none"> Prévoit la liste des DADFMS : jamais diffusée |
| Code de la sécurité sociale Art L165-1 | <ul style="list-style-type: none"> Modalités d'inscription sur le LPP(R) (applicable aux DADFMS) |
| Circulaire DSS1C/DGS/DH 96-403 du 28 juin 1996 | <ul style="list-style-type: none"> Monopole de dispensation des traitements de la Phénylcétonurie à la PCHP. Référencement des produits après avis d'un comité d'experts en MHM |
| Directive Européenne 99/21/CEE transcrite en droit français par l'arrêté du 20 septembre 2000 | <ul style="list-style-type: none"> DADFMS sont des denrées alimentaires régies par le code de la consommation Classement des DADFMS par composition nutritionnelle et notion de DADFMS à risque Mentions règlementaire sur l'étiquetage des DADFMS |
| Directive Européenne 2009/39/CE | <ul style="list-style-type: none"> Fin des aliments diététiques pour passer aux « denrées alimentaires destinées à des populations particulières ». Pas de décret spécifique aux DADFMS (mais prévu) |
| UE n°609/2013 | <ul style="list-style-type: none"> Législation diététique s'appliquant aux DADFMS |
| UE n°2016/218 | <ul style="list-style-type: none"> Remplacera définitivement en 2020 l'UE n°609/2013 avec ajout d'une déclaration nutritionnelle sur les DADFMS et l'interdictions d'allégation nutritionnelles et de pratiques promotionnelles |

Tableau 1: Synthèse du cadre juridique des DADFMS

Classification des DADFMS



*Spécificité de la Phénylcétonurie: circuit de distribution réservé à l'AGEPS

Figure 7: Différentes classifications des DADFMS

Les DADFMS sont des produits variés, pouvant concerner tous les âges de la vie, avec des niveaux de risque différents, et une réglementation complexe impliquant de nombreux acteurs. La classification à plusieurs niveaux et la connaissance insuffisante par les acteurs de terrain peut rendre difficile la gestion de ces produits particuliers pour le pharmacien, notamment dans le cadre des maladies métaboliques, que nous allons maintenant aborder.

Les Maladies métaboliques

1. Définition des Maladies Métaboliques Héritaires (MHM)

1.1. Des pathologies rares et néanmoins très variées

Les MHM sont des pathologies génétiques provoquées par une perturbation des voies enzymatiques de synthèse ou de dégradation de molécules dans l'organisme. Elles peuvent toucher le métabolisme des protéines (ex : aciduries), des glucides (ex : glycogénoses) ou des lipides (ex : déficits de la bêta oxydation des acides gras). Les erreurs innées du métabolisme sont des maladies génétiques provoquées par la mutation d'un gène codant pour une de ces enzymes. Les symptômes de ces pathologies innées ou acquises sont la résultante d'une accumulation de produits toxiques en amont du déficit enzymatique ou d'une carence de synthèse de produits essentiels en aval. On distingue ainsi trois catégories de maladies :

- les maladies d'intoxication (phénylcétonurie, leucinose, déficit du cycle de l'urée par exemple) qui sont une accumulation anormale de composés métaboliques normaux
- les maladies énergétiques (la glycogénoses ou les cytopathies mitochondriale) qui sont un défaut de production ou d'utilisation de l'énergie
- les maladies de surcharge (maladies lysosomales et péroxyzomales) qui sont des erreurs de biosynthèse ou de dégradation de molécules complexes

Le tableau clinique de la maladie est variable selon les organes touchés par ces déficits enzymatiques et l'âge de révélation. Il peut s'agir d'une atteinte isolée d'un organe (comme la cystinurie qui est une atteinte rénale exclusive) mais le plus souvent il s'agit d'atteintes multi-systémiques touchant en particulier le système nerveux central et le foie.

En pédiatrie, en raison de l'urgence diagnostique et thérapeutique de certaines pathologies, un dépistage néonatal national a été mis en place. La phénylcétonurie fait partie des cinq maladies (avec l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose) dont le dépistage est obligatoire à la naissance dans le cadre du programme de dépistage néonatal confié par le ministère de la santé à l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant)(23).

Pour les autres pathologies, lorsque des symptômes sont évocateurs, le diagnostic passe initialement par la réalisation d'examen complémentaires comme des cycles de prélèvements sanguins en fonction des repas, et des analyses urinaires (ex : chromatographie des acides aminés, profil acylcarnitine). Si la suspicion se confirme, l'activité enzymatique est ensuite étudiée sur leucocytes, biopsie de peau, de muscle ou de foie. Parfois, la recherche directe d'une mutation génétique est proposée.

Certaines de ces maladies demandent un traitement particulier. Il existe alors deux principaux axes thérapeutiques : soit la mise en place d'un régime diététique pour éviter l'accumulation de produits toxiques, soit la substitution de l'enzyme déficiente par perfusion d'enzymothérapie ou greffe de moelle. Lorsque il n'existe pas de traitement spécifique, la prise en charge est souvent multidisciplinaire (neurologique, rééducative, centre de la douleur, services sociaux...), pour des patients atteints d'une pathologie chronique et évoluant vers un handicap lourd dans la plupart des cas(24).

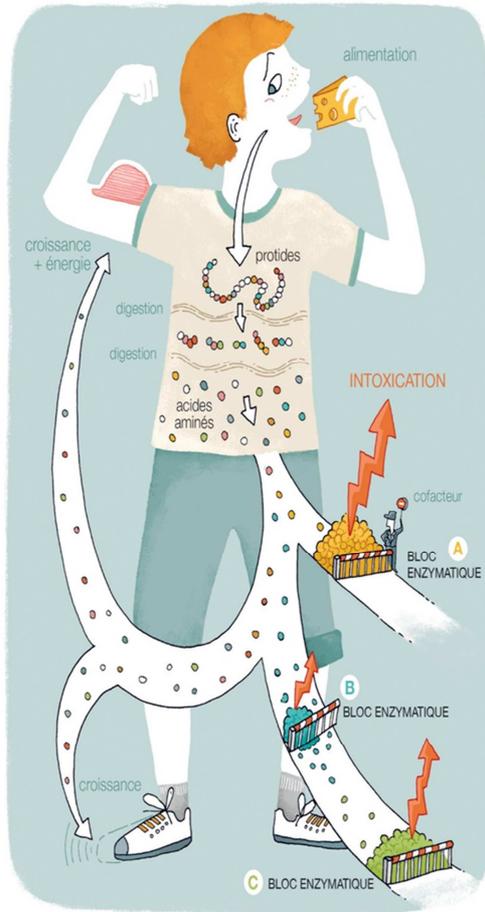


Figure 8 : Illustration d'une MHM par intoxication(25)

L'INAMI (Institut national d'assurance maladie-invalidité)(26) émet la liste de ces « maladies métaboliques monogéniques héréditaires rares ». Cette liste recense 183 pathologies dont 33 troubles du métabolisme des acides aminés. On retrouve également des maladies mitochondriales, lysosomales, du peroxysome, les porphyries, les surcharges en cuivre, les aciduries organiques, les troubles du métabolisme des glucides et du stockage du glycogène.

Ces maladies sont donc très variées car touchant de nombreuses étapes du métabolisme qui est lui-même très complexe, comme le montre la Figure 9 qui illustre la multiplicité des voies métaboliques, ainsi que leurs connexions nombreuses. Nous ne détaillerons également pas les différentes MHM ici, le but notre travail étant de se focaliser sur les risques liés au traitement par les DADFMS.

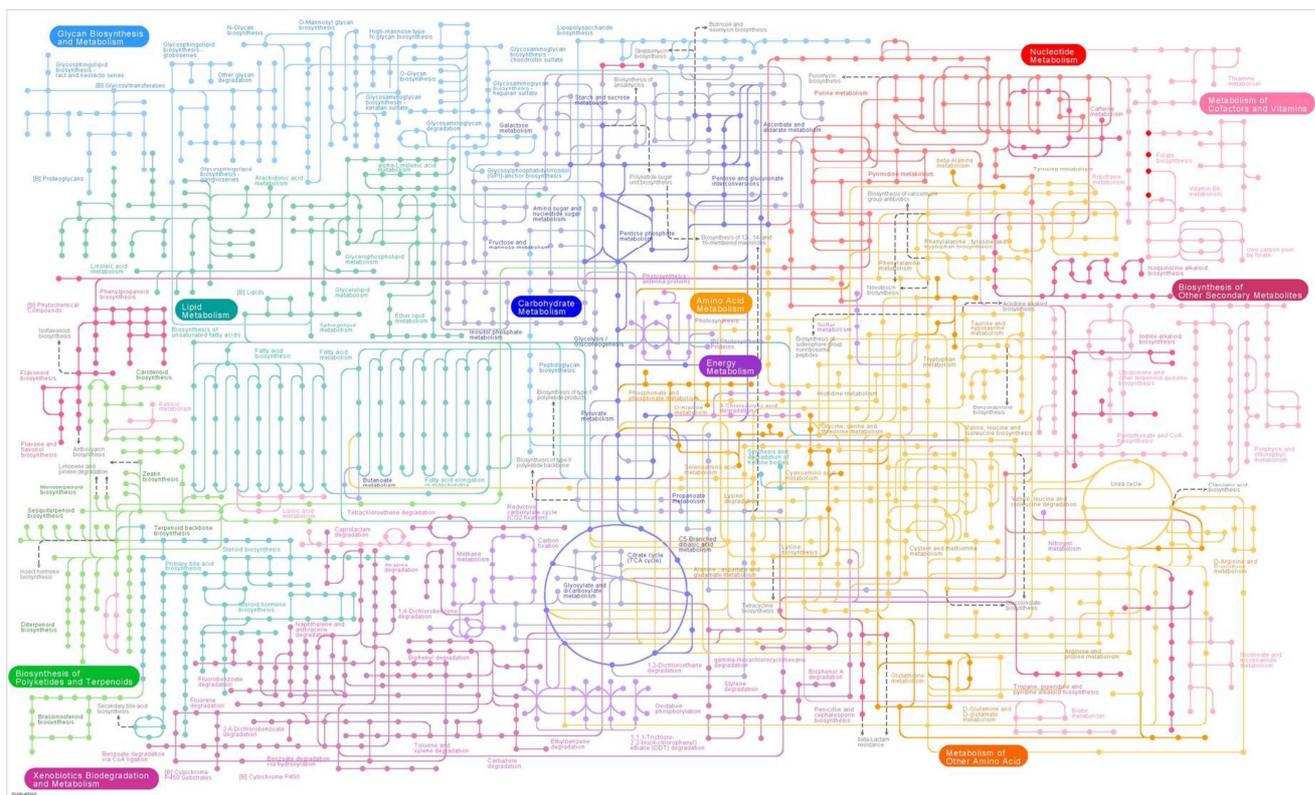


Figure 9 : Exemple d'un réseau métabolique contenant l'ensemble des connaissances disponibles dans les bases de données publiques(27).

1.2. Une spécialité jeune et méconnue

Les MHM sont également peu connues des médecins. Il s'agit d'une jeune spécialité pédiatrique (1^{er} service ouvert en 1970(28)) avec peu de pédiatres et de diététiciennes spécialisés, pour un groupe de maladies rares très hétérogènes, aux traitements parfois inhabituels (notamment nutritionnels), avec parfois un pronostic sombre. Peu d'enseignements sont dispensés en faculté de médecine et de pharmacie. Il y a donc peu de médecins spécialisés pour le secteur adulte, et une difficulté dans le parcours de ces patients du secteur pédiatrique au secteur adulte(29).

Dans le cadre de notre travail, nous nous intéresserons particulièrement aux pathologies dont la prise en charge est diététique. Il s'agit majoritairement des pathologies d'accumulation ou d'intoxication dues à un déficit enzymatique, dont l'axe thérapeutique principal est diététique. Pour ces patients, l'alimentation (qui peut être

en partie composée de DADFMS) est à la fois le traitement principal de leur pathologie, mais également un élément majeur de risque de décompensation. L'aliment est alors en quelque sorte à la fois médicament et poison selon la dose.

Les traitements spécifiques des MHM, par exemple de substitution enzymatique, n'ont pas un statut frontière mais ont un statut bien défini de médicament. C'est le cas pour citer quelques exemples de l'acide carginique (CARBAGLU®), activateur du cycle de l'urée utilisé dans le déficit en N-acétyl-glutamate synthase, ou encore de l'enzymothérapie par Imiglucérase (CEREZYME®) dans la maladie de Gaucher (déficit en glucocérébrosidase). A noter qu'une partie des traitements médicamenteux des MHM sont sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation) du fait du faible nombre de patients et de la rareté des pathologies.

2. Prévalence de MHM

Quelques exemples de prévalences des maladies métaboliques en France permettent d'illustrer leur rareté. Pour rappel, le seuil admis en Europe pour les maladies rares est d'une personne atteinte sur 2 000. Nous sommes ici très en deçà de ce seuil. (Source : Oprhanet(30)) :

| Maladie | Prévalence |
|---|-----------------------------|
| Phénylcétonurie | 1/10 000 naissances |
| Acidémie isovalérique | 1 à 9/ 100 000 naissances |
| Homocystinurie | 1 à 9/ 100 000 naissances |
| Déficit en sulfite oxydase | 1/ 783 000 naissances |
| Acidémie méthylmalonique et propionique | 1 à 9/ 1 000 000 naissances |
| Acidurie glutarique | 1 à 9/ 1 000 000 naissances |
| Leucinose | 1 à 9/ 1 000 000 naissances |

Tableau 2: Prévalence de quelques MHM en France

3. Risque clinique

Les conséquences cliniques des MHM sont toutes aussi variées que les pathologies en question. Elles vont de l'atteinte rénale dans la cystinurie, au retard mental dans la phénylcétonurie, ou des atteintes oculaires dans la maladie de Fabry par exemple. Elles intéressent alors plusieurs spécialités, notamment en médecine adulte, car la survie de ces patients est de plus en plus importante(29).

Pour prendre l'exemple le plus dramatique, la décompensation hyperamoniémique en cas de maladie du cycle de l'urée. C'est une urgence vitale qui, en l'absence de prise en charge immédiate et spécifique, peut conduire à des séquelles neurologiques irréversibles voire au décès(29).

En effet, le cycle de l'urée permet l'épuration de l'ammoniac. Celui-ci est un produit de dégradation très neurotoxique du métabolisme des protéines et autres dérivés azotés.

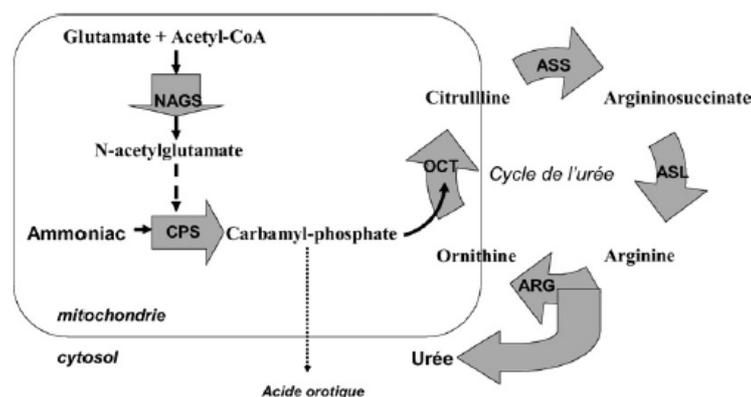


Figure 10 : Cycle de l'urée (NAGS : N-acétyl glutamate synthétase, CPS : carbamylphosphate synthétase, OCT : ornithine carbamyl transférase, ASS : argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase, ARG : arginase)(31)

Le dysfonctionnement d'une des enzymes de ce cycle peut engendrer, en cas d'excès, depuis l'alimentation ou à partir de la protéolyse endogène (par exemple en cas de fièvre), une décompensation rapide nécessitant une prise en charge en réanimation. Ce type de pathologie rare intéresse alors, non plus seulement les pédiatres, mais également la médecine adulte et notamment les urgentistes et réanimateurs.

Ainsi, la connaissance des MHM et de leur traitement ne devrait pas relever seulement des spécialistes, sous prétexte de leur rareté et de leur complexité, car elles peuvent concerner tout praticien dans un contexte d'urgence notamment.

4. Centres de référence et de compétence

4.1. Définition

Le plan national maladies rares 2005-2008 a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa lisibilité pour les patients, mais aussi pour les différents acteurs et les structures impliqués dans cette prise en charge. Cette politique se poursuit toujours actuellement.

Pour parvenir à cet objectif, le plan a prévu différentes étapes :

- La reconnaissance des structures d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centres de référence pour une (ou un groupe de) maladie(s) rare(s) ;
- La constitution progressive, autour de ces centres de référence, d'une filière de soins spécialisée permettant d'améliorer l'accès au diagnostic et la qualité de la prise en charge, avec l'identification de centres de compétences régionaux ou interrégionaux pour les maladies rares qui le justifient.

Les centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés à ce jour et financés dans le cadre des MIG (missions d'intérêt général).

Un centre de référence maladies rares assure un rôle d'expertise pour une maladie ou un groupe de maladies rares, en ayant développé des compétences spécifiques et reconnues dans ce domaine. Du fait de la rareté de la pathologie prise en charge et du faible nombre des équipes spécialistes dans le domaine, il exerce une attraction (qu'elle soit interrégionale, nationale ou internationale) au-delà du bassin de santé de son site d'implantation.

Les centres de référence ont 6 missions en collaboration avec des nombreux acteurs de santé :

- Faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la HAS et l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) ;
- Cordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'InVS (Institut national de Veille Sanitaire) ;
- Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) ;
- Animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;
- Etre des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

La désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Elle repose sur une expertise indépendante et s'appuie sur un cahier des charges précis. Le label est attribué par le ministre chargé de la santé, pour une durée de 5 ans.

Ces centres sont également des acteurs majeurs de la mise en œuvre d'autres mesures du plan maladies rares relatives à, notamment :

- l'amélioration des connaissances sur les maladies rares (mise en place d'une surveillance épidémiologique de ces maladies, en particulier) ;
- la qualité de la prise en charge, par la production de référentiels et de recommandations de pratiques cliniques en lien avec la HAS ;
- l'information sur les maladies rares, en lien avec les associations de malades et la base de données Orphanet.

Le dispositif des centres de référence a été complété en 2008 par celui des centres de compétences. Ils ont été identifiés par les centres de références et désignés par les ARH (Agences Régionales de l'Hospitalisation). Certains centres de référence se sont associés pour proposer une structuration de leur filière de soins avec des centres de compétences communs. Ces centres de compétences ont vocation à assurer la prise en

charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence. Ils travaillent dans le cadre d'un travail en réseau, permettant ainsi de compléter le maillage territorial.

4.2. Plan national maladies rares

Les CRMR (Centres de référence en maladies rares) ainsi que les centres de compétences qui leurs sont rattachés font partie de la FSMR (Filière de Santé Maladies Rares) qui est une organisation ayant pour vocation d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares présentant des aspects communs. Les FSMR regroupent également des associations de patients ainsi que des équipes de recherche.

Le premier plan national maladies rares (2005-2008) a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares. 131 centres de référence(32), regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés à ce jour. Le deuxième plan national maladies rares (2011-2016) prévoit la coordination des acteurs et structures concernés par un ensemble cohérent de maladies rares. Vingt-trois filières de santé maladies rares ont ainsi été identifiées en 2014 pour répondre à cet objectif et ce deuxième plan a été évalué par le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique)(33).

A la suite de cette évaluation, le HCSP a présenté 9 recommandations transversales autour de la gouvernance, la pertinence d'un nouveau plan, les systèmes d'information, les inégalités sociales et territoriales de santé, ainsi que 54 recommandations spécifiques par thème, par exemple clarifier les missions respectives des filières, centres de référence, de compétence(34).

Au vu de la complexité, de la rareté et de la diversité des maladies métaboliques, une organisation précise de leur prise en charge au niveau national semble pertinente. Cependant les évaluations des deux plans nationaux « maladies rares » successifs montrent qu'une marge d'amélioration importante existe encore pour clarifier les

missions des différents acteurs et optimiser la structuration de l'offre de soins afin d'améliorer la prise en charge des patients.

5. Cas du CHU d'Angers

Le CHU d'Angers fait partie du Centre de compétence en maladie héréditaire du métabolisme Tours-Angers-Poitiers. Cette prise en charge clinique est assurée en Pédiatrie, en Neurologie et en Médecine interne. Ainsi, la continuité des soins de l'enfant à l'adulte est garantie. Le centre participe à l'organisation du diagnostic prénatal en coopération avec le service de génétique et à celui du dépistage néonatal systématique pour la phénylcétonurie. Les bilans biologiques et les biopsies sont analysées dans les laboratoires de biochimie métabolique et de génétique. La recherche dans le domaine des maladies métaboliques au CHU d'Angers a pour thème l'étude du métabolisme énergétique dans les atrophies optiques et les neuropathies (INSERM 694).

6. DADFMS utilisés dans les MHM

Pour les MHM nécessitant une prise en charge nutritionnelle, il existe des DADFMS spécifiques. Ces produits font partie des DADFMS « à risque », soumis à prescription médicale.

6.1. Dénomination des produits

La composition des produits est un élément obligatoire à figurer sur les emballages des DADFMS. Cependant, la dénomination des produits est libre.

Par exemple, les laboratoires LACTALIS et MEAD-JOHNSON nomment leurs produits en fonction de la composition du produit, notamment les acides aminés non présents dans la formule. Par exemple : No-Phényl pour le laboratoire LACTALIS, signifie « absence de phénylalanine dans la composition, donc produit indiqué dans la phénylcétonurie. « PhenylFree » pour le laboratoire MEAD-JOHNSON signifie la même chose. Le

laboratoire NUTRICIA nomme ses produits en fonction de deux éléments : la pathologie pour laquelle ils sont indiqués (ex: PKU pour la phénylcétonurie), et les acides aminés non présents (« X » privatif) ou en présents petit quantité (« LOW ») dans la formule. Par exemple : XLYS LOWTRY Maxamaid signifie une absence de Lysine (« X » privatif, LYS) et peu de tryptophane (« LOW » TRY) ; l'indication est alors l'acidurie glutarique.

Les dénominations ne sont donc pas homogènes et utilisent des associations d'abréviations.

Pour rajouter une complexité, NUTRICIA classe ses produits par « gamme » par tranche d'âge :

ANAMIX INFANT : gamme 0-1 an

MAXAMAID : gamme 1-8 ans

MAXAMUM : gamme > 8 ans



Figure 11 : Exemple de produits NUTRICIA

D'autres laboratoires comme MILUPA donnent une indication d'âge correspondant à celle des laits premier et deuxième âge en nommant leur produit « prima » ou « secunda ». Ainsi, MSUD Prima est un lait premier âge indiqué dans la leucine.

Le nom de gamme est alors souvent utilisé par les professionnels pour parler des produits. Ces noms apparaissent en premier sur le conditionnement. C'est donc la première mention que l'on lit. Ces noms sont plus simples que les abréviations utilisées pour décrire la maladie ou les acides aminés non présents dans la formule (qui sont souvent des associations de consonnes). La Figure 12(35) rappelle les différents acides aminés et leurs abréviations.

Les 20 acides aminés

| | | | | | |
|-------------------------|-----|---|----------------------|-----|---|
| Acide glutamique | Glu | E | Leucine | Leu | L |
| Acide aspartique | Asp | D | Lysine | Lys | K |
| Alanine | Ala | A | Méthionine | Met | M |
| Arginine | Arg | R | Phénylalanine | Phe | F |
| Asparagine | Asn | N | Proline | Pro | P |
| Cystéine | Cys | C | Sérine | Ser | S |
| Glutamine | Gln | Q | Thréonine | Thr | T |
| Glycine | Gly | G | Tryptophane | Trp | W |
| Histidine | His | H | Tyrosine | Tyr | Y |
| Isoleucine | Ile | I | Valine | Val | V |

Figure 12: Acides aminés et leurs abréviations à 1 et 3 lettres

NUTRICIA utilise parfois l'abréviation en 3 lettres : XLYS LOWTRY (pas de Lysine : X privatif, peu de tryptophane désigné par le terme anglais « LOW »)

Ainsi, les noms des produits sont d'un abord complexe, difficilement compréhensibles et peu accessibles.

Voyons si vous avez compris : Quelles sont les indications des produits ci-dessous ?



Figure 13: Testez vos acquis

Réponse :

☞ Anamix infant MSUD : MSUD = Mapple Syrup Urinary Disease. L'indication est la leucinose chez un enfant de 0 à 1 an.

☞ No VIL : absence de valine (V), isoleucine (I) et leucine (L). L'indication est également la leucinose chez un enfant de 0 à 1 an.

6.2. Conditionnement des produits

Pour le conditionnement des produits DADFMS, les fournisseurs utilisent le plus souvent une présentation uniforme pour une gamme donnée. Les conditionnements sont souvent similaires, notamment pour une même tranche d'âge ; tous les laits 1^{er} âge ont alors un conditionnement harmonisé.

Par exemple chez NUTRICIA, les gammes Maxamaid, Maxamum et Anamix infant ont respectivement la même présentation. La seule différence entre les produits est l'indication, qui est alors différenciée au sein d'une même gamme d'âge par la couleur de la boîte. Mais les couleurs utilisées sont parfois malheureusement très proches, comme le montre la Figure 14 sur laquelle nous retrouvons un lait indiqué dans l'acidurie isovalérique et un lait indiqué dans la leucinose. Ces deux laits sont destinés

aux enfants de moins de 1 an d'où la similarité du packaging qui ne se distingue que par le nom du produit et la couleur de la boîte.



Figure 14 : Des produits semblables pour des indications très différentes

Chez LACTALIS, le conditionnement est différent et les boîtes sont toutes de la même couleur, c'est uniquement la couleur du nom du produit qui varie. Sans lecture de la dénomination, difficile de les différencier, comme nous pouvons le constater sur la Figure 15.



Figure 15: Le jeu des 7 différences

En revanche, des mélanges équivalents peuvent avoir des présentations et des noms très différents selon le fabricant, comme le montre la Figure 16. Comment s’y retrouver ?



Figure 16 : Des noms et des conditionnements si différents pour des produits équivalents (leucine)

Les professionnels de santé et les parents se retrouvent alors dans des situations où deux produits équivalents (même indication, même âge), chez deux fournisseurs différents, ne se ressemblent aucunement, alors que deux produits ayant une indication et une composition très éloignées se ressemblent énormément au sein d’une même gamme d’âge d’un fournisseur donné.

L’HAS dans son guide « ADM »(36) recommande la lecture des étiquettes et a effectué un travail conséquent d’harmonisation des étiquettes des médicaments injectables en ce sens. Ces règles ne s’appliquent pas encore pour les formes orales, malgré des recommandations de l’ANSM le 28/02/2018, et encore moins pour les DADFMS.

Il est vrai que l’on ne peut pas s’affranchir de la lecture des étiquetages, cette étape garantissant la sécurité lors de la préparation d’un produit, surtout quand le produit en question est inhabituel ou méconnu.

Un médicament, ce que sont presque les DADFMS pour les MHM, c’est une molécule, un dosage, une forme pharmaceutique et une concentration ; et non uniquement un nom de marque. Mais dans un contexte d’habitude, d’interruption de tâches et de charge de travail importante, comme est la pratique quotidienne des professionnels de santé, la confusion entre des produits si semblables est facilitée.

Une réglementation plus stricte est nécessaire sur les dénominations des produits chez ces fournisseurs de l'agro-alimentaire. Le conditionnement n'est pas pensé pour faciliter la lecture des informations et l'utilisation par des personnes non formées.

La composition exacte des DADFMS ainsi que leur indication figurent au dos de la boîte (cf. Figure 17), mais encore faut-il que cela soit lisible, compréhensible. Il faut également être en capacité d'interpréter les données présentées et qu'elles soient lues.

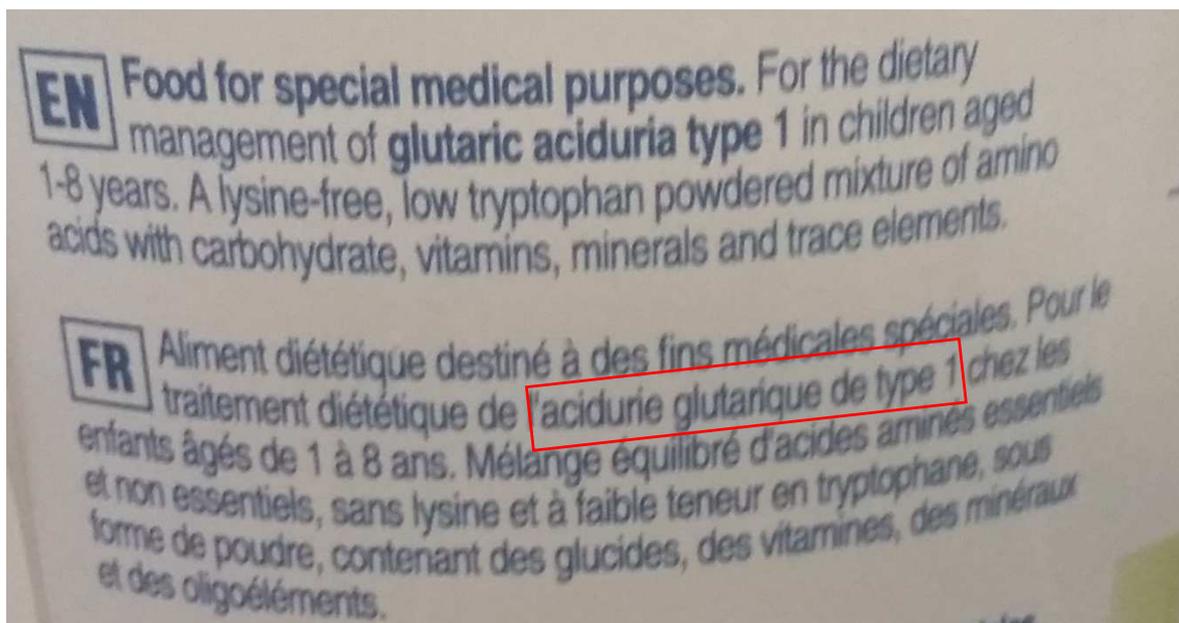


Figure 17: Etiquetage d'une boîte de XLYS, LOW TRY MAXAMAID où l'on retrouve l'indication

Biberonnerie : qui s'occupe des biberons à l'hôpital ?

1. Cadre réglementaire

Depuis 1997, le code de la santé publique impose aux établissements de santé de disposer d'une biberonnerie lorsqu'ils sont dotés d'un service de pédiatrie, et depuis octobre 1998 lorsqu'ils comportent un service de néonatalogie(37).

La biberonnerie est une unité fonctionnelle spécifique, exclusivement dédiée à la reconstitution de préparations lactées ou de produits nutritionnels spécifiques (dont certaines DADFMS). Son activité s'articule autour des unités de soins pédiatriques et de maternité. Elle nécessite une organisation permettant de délivrer les préparations nutritionnelles 24 heures sur 24, sept jours sur sept.

Dans un établissement de santé, le fonctionnement de la biberonnerie s'apparente à celui d'une cuisine hospitalière

L'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, remplacée par la suite par l'Anses) a publié en octobre 2005 des recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons(38). Ces recommandations couvrent différents items : la réglementation portant sur l'hygiène, la préparation et la distribution des repas en collectivités, les locaux, les équipements (infrastructures, nettoyage, désinfection), le personnel et la préparation des biberons.

Selon la classification des locaux hospitaliers, ce secteur nécessite une organisation architecturale de type « secteur protégé ». Il comporte un sas réglementant les entrées et permettant l'accès aux zones propres et sales. Tout comme l'ensemble des locaux hospitaliers dévolus au stockage et à la transformation des denrées alimentaires, les locaux de la biberonnerie répondent à une logique organisationnelle selon :

- le concept de la « marche en avant », qui permet le cheminement des denrées, du matériel, et les déplacements de personnel afin de respecter les principes d'hygiène de fabrication ;
- le concept de séparation du secteur sale du secteur propre, qui vise à séparer physiquement au fur et à mesure les différents flux (personnels, matériels, denrées alimentaires).

1.1. Principes Hazard analysis and control critical points (HACCP)

Selon l'AFSSA, les aliments sont des vecteurs importants de dangers qu'il faut savoir identifier. C'est pourquoi les professionnels impliqués dans la préparation d'aliments pour les collectivités (dont les biberons dans les biberonneries) doivent mettre en place, appliquer et maintenir une ou plusieurs procédures permanentes fondées sur les principes du concept HACCP qui correspond à « Hazard analysis and control critical points » ou « Système d'analyse des dangers/points critiques pour leur maîtrise »(39). Ce concept est reconnu par le *Codex alimentarius* (organisme établissant des normes internationales dans le domaine alimentaire). Ce Codex dépendant de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. En effet le système de référence en matière de prévention des risques liés à l'alimentation a d'abord été développé dans l'industrie agroalimentaire.

Les 7 principes sont les suivants(40) :

1. Identifier tout danger (biologique, physique ou chimique) qu'il y a lieu de prévenir, d'éliminer ou de ramener à un niveau acceptable ;
2. Identifier les points critiques au niveau desquels une maîtrise est indispensable pour prévenir ou éliminer un danger ou pour le ramener à un niveau acceptable ;
3. Etablir, aux points critiques de maîtrise, les limites critiques qui différencient l'acceptabilité de l'inacceptabilité pour la prévention, l'élimination ou la réduction des dangers identifiés ;
4. Etablir et appliquer des procédures de surveillance efficace des points critiques de maîtrise ;

5. Etablir les actions correctives à mettre en œuvre lorsque la surveillance révèle qu'un point critique de contrôle n'est pas maîtrisé ;
6. Etablir des procédures exécutées périodiquement pour vérifier l'efficacité des mesures visées aux points 1 à 5 ;
7. Etablir des documents et des dossiers en fonction de la nature et de la taille de l'établissement pour prouver l'application effective des mesures visées aux points 1 à 6. Ces mesures sont similaires à la mise en place d'un système qualité autour de cette activité.

1.2. Personnel impliqué

L'activité des biberonneries est bien encadrée réglementairement. Elle est obligatoire pour les établissements dotés d'un service de pédiatrie ou de néonatalogie, comme nous l'avons expliqué.

Si les directives concernant les locaux et les procédures de préparation et de nettoyage sont bien détaillées, les recommandations concernant le personnel sont plus succinctes. Les recommandations de l'AFSSA sont les suivantes(38) :

« La qualification est une part importante du bon fonctionnement de la biberonnerie. Le personnel doit accéder à une formation continue à l'hygiène alimentaire, adaptée aux contraintes organisationnelles et aux besoins de chaque poste de travail. Une formation d'adaptation au poste de travail doit être dispensée le cas échéant.

- diététiciennes, puéricultrices, ou infirmières et/ou,
- éducatrices de jeunes enfants,
- auxiliaires de puériculture (idéalement) ou aide-soignantes et/ou,
- agents hospitaliers ou agents de service intérieur.

Un responsable de proximité, spécialisé, doit être identifié pour permettre la mise en œuvre effective des bonnes pratiques de préparation et de conservation des préparations nutritionnelles. »

Les obligations réglementaires du CSP sont quant à elles moindres et spécifient seulement que « **Le personnel affecté à ces postes doit être spécifique et formé** »(41).

Au niveau du CHU, le personnel préparant les biberons à la biberonnerie (ou UDP : Unité Diététique Pédiatrique) est composé d'auxiliaires de puériculture (AP), encadrées par une diététicienne et un cadre de santé. A leur arrivée, toutes les AP de pédiatrie et de la biberonnerie suivent une formation animée par la cadre de santé de l'UDP sur les bonnes pratiques d'hygiène lors de la préparation de biberons en biberonnerie. En effet, les AP ne travaillant pas à la biberonnerie sont amenées à aller y effectuer des préparations en dehors des horaires d'ouverture de celle-ci. Par exemple c'est le cas lorsque des enfants entrent tardivement dans le service, ou le week-end et les jours fériés et/ou si les biberons ont dépassé leur péremption ou ne se conservent pas assez longtemps.

Au CHU d'Angers, l'équipe de la biberonnerie est composée d'une diététicienne référente, d'une cadre de santé et d'auxiliaires de puériculture. Ces compositions d'équipes sont variables selon les établissements, surtout en ce qui concerne les personnels qui préparent les biberons, comme le montrent les quelques exemples regroupés dans le Tableau 3.

| Etablissement | Composition de l'équipe de la biberonnerie | Formation initiale |
|--|--|---|
| Hôpital Simone Veil CHU d'Angers | Auxiliaires de puériculture | Diplôme d'Etat en 1 an |
| CHRU de Besançon CHU de Bordeaux CHU de Poitiers | Auxiliaires de puériculture | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Puéricultrices | Diplôme d'Etat IDE (3 ans) + 1 an de spécialisation |
| CHI Poissy Saint Germain | Auxiliaires de puériculture | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Aides soignantes | Diplôme d'Etat en 1 an |
| CHU Nantes | Auxiliaires de puériculture | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Aides soignantes | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Puéricultrices | Diplôme d'Etat IDE (3 ans) + 1 an de spécialisation |
| CHRU de Tours | Auxiliaires de puériculture | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Aides soignantes | Diplôme d'Etat en 1 an |
| | Infirmières | Diplôme d'Etat IDE (3 ans) |
| | Puéricultrices | Diplôme d'Etat IDE (3 ans) + 1 an de spécialisation |

Tableau 3: Qui prépare les biberons dans les hôpitaux?(42-47).

1.3. Responsabilités

Nous constatons dans certains d'établissements que les biberons sont préparés par des auxiliaires de puériculture. Elles sont formées conformément aux principes HACCP.

Ces auxiliaires de puériculture ont une formation initiale de 1an. Ce ne sont pas des infirmières, contrairement aux puéricultrices diplômées d'État qui sont des IDE ayant par la suite 1 an de formation supplémentaire. Les préparations qu'elles doivent effectuer peuvent s'avérer complexes, avec des mélanges de produits appartenant parfois au monopole pharmaceutique, voire disponibles uniquement sur prescription médicale (DADFMS à risque).

Ainsi, pour les DADFMS à risque, qui doivent faire l'objet d'une prescription médicale, la problématique est la suivante : ce ne sont pas des médicaments, mais dès lors qu'il y a une prescription médicale, nous pouvons nous interroger sur la fonction de la personne

exécutant cette prescription, infirmière ou non, à l'instar des préparations de médicaments faites dans les unités de soin.

L'article R4311-2(48) du CSP précise que les IDE « *contribuent à la **mise en œuvre des traitements** en participant à la surveillance clinique et à **l'application des prescriptions médicales** contenues, le cas échéant, dans des protocoles établis à l'initiative du ou des médecins prescripteurs* » et dans l'article R4311-5(49) on retrouve la notion « *administration de l'alimentation par sonde gastrique, sous réserve des dispositions prévues à l'article R4311-7(50) (relatif à la pose de la sonde par un médecin) et le changement de la sonde d'alimentation gastrique* ». Il n'existe pas plus de précisions quant à la préparation des biberons.

L'arrêté du 16 janvier 2006 définit la formation et les compétences des auxiliaires de puériculture.

Nous retrouvons, dans l'arrêté du 16 janvier 2006(51), les informations suivantes sur les missions des auxiliaires de puériculture:

« **Apporter son aide** pour la toilette, l'habillement, **la prise de repas**, l'élimination et la mobilité en l'adaptant aux besoins et aux capacités de l'enfant et en respectant les règles d'hygiène, de pudeur et de sécurité » et dans la rubrique « *équilibre et hygiène alimentaire* » : « **la préparation et la conservation des biberons et des repas**, la mise en place des conditions favorables à la prise des biberons, l'accompagnement de l'allaitement, les laits infantiles et la diversification alimentaire du nourrisson, la mise en place des conditions favorables à la prise des repas... ». Il y a une notion de « *préparation des biberons* », mais lorsque qu'une telle préparation est issue d'une prescription médicale, quelle réglementation prévaut ? De même lorsque le biberon administré l'est en nutrition entérale. En ce qui concerne les médicaments, l'arrêté définit les missions des AP de la façon suivante : « *Préparer et installer des aérosols non médicamenteux ; Aider à la prise de médicaments sous forme non injectable et observer les réactions de l'enfant* ».

La formation d'AP comporte 8 modules différents : accompagnement d'un enfant dans les activités d'éveil et de la vie quotidienne, état clinique d'une personne à tout âge de la vie, soins de l'enfant, ergonomie, relations et communication, hygiène des locaux, transmission des informations et organisation du travail.

Le module d'hygiène comporte 35 heures de formation sur les 565 heures de formation. C'est une part importante de la formation, qui peut expliquer que les AP aient une bonne perception du risque en termes d'hygiène lors de la préparation des biberons.

Ainsi, nous n'avons pas de réponse et pas retrouvé de cas de jurisprudence en cas d'incident sur la préparation ou l'administration de DADFMS par une AP. Dans un contexte de glissements de tâche décrits fréquemment entre IDE et AS(52), mais également une réglementation de la collaboration interprofessionnelle (introduite par la loi HPST(53), et sous contrôle des ARS) qui peut parfois être floue en pratique, il est difficile de définir les responsabilités individuelles des professionnels lors de la préparation et de l'administration de produits de santé qui ne sont pas des médicaments.

2. Lactariums

Le lait maternel n'est pas un médicament mais un produit de santé régi par l'ordonnance du 1^{er} septembre 2005 (cf. Article L.5311-1 8° CSP(54)). Il est prescrit par un médecin à l'attention des nouveau-nés, notamment prématurés. Il est recueilli *via* la collecte de don et c'est un produit biologique soumis à la Biovigilance.

Les pouvoirs publics ont organisé le don de lait maternel par la mise en place d'un réseau de lactariums. Ceux-ci permettent de garantir la qualité et la sécurité du produit au travers d'un encadrement des conditions de collecte, de préparation, de conservation et de distribution du lait. Ces lactariums sont susceptibles d'être inspectés par l'ANSM (dans le cadre de la Biovigilance). Les bonnes pratiques des lactariums constituent le principal référentiel utilisé durant les inspections de ces établissements organisées par l'ANSM et prévues à l'article L.5311-1 du CSP.

Les lactariums sont des établissements dont les missions sont : la collecte, la préparation, la qualification, le traitement, la conservation, la distribution et la délivrance du lait maternel. Outre la production de lait maternel pasteurisé, les lactariums participent à la promotion de l'allaitement maternel, à l'information et l'accompagnement des mères et de leurs nouveau-nés.

Le CHU d'Angers s'approvisionne auprès du lactarium du CHU de Nantes. La PUI n'intervient pas dans le circuit du lait maternel, ainsi nous ne nous attarderons pas sur les lactariums dans ce travail, même si il nous semblait important de les citer.

Produits frontière

1. Définitions

Dans notre pratique quotidienne nous parlons souvent de « produits frontière » pour les produits de santé qui sont difficiles à classer entre médicament et DM (Dispositifs Médicaux), ou dont la réglementation est floue.

Une étude d'une équipe suisse menée en 2017(55) retrouve dans une PUI suisse 165 produits frontière à la limite entre médicament ou DM et matériel médical, dont 76 ont été réattribués à la suite de l'étude de la PUI au magasin ou du magasin à la PUI. Cette étude met en exergue la nécessité de collaboration entre les différents acteurs (magasin, biomédical, pharmacie), et de revoir régulièrement les circuits.

D'autres termes rencontrés, cette fois-ci lorsque certains produits sont à la limite entre aliment et complément alimentaire ou médicaments, sont les mots « alicament » ou « nutraceutiques ». La presse non médicale emploie également des termes comme « aliments de santé ».

Alors comment s'y retrouver entre aliment et médicament ? Peut-on considérer les DADFMS comme des produits frontière ?

Nous allons tenter de clarifier ces notions, et cela passe forcément par quelques définitions.

Aliment (Larousse) : substance habituellement ingérée par un être vivant et lui fournissant les matières et l'énergie nécessaires à sa vie et à son développement.

Ce sont par exemple les fruits, les légumes...

Nutriment (Larousse) : substance organique ou minérale, directement assimilable sans avoir à subir les processus de dégradation de la digestion.

Ce sont par exemple les vitamines, les minéraux.

Alicament (Larousse) : produit agroalimentaire industriel enrichi d'une substance susceptible d'avoir des effets bénéfiques sur la santé.

Ce terme n'a aucune existence réglementaire.

Ce sont par exemple les produits se voulant « riches en Oméga3 » comme certaines margarines. En termes réglementaires, ce sont des « aliments courants avec allégation nutritionnelle, ou éventuellement des aliments enrichis (selon le règlement européen 1925/2006(56)), si il y a adjonction de vitamines/minéraux ou autres substances.

Les mélanges d'acides aminés pour MHM sont appauvris en un élément, et non enrichis. Ils ne répondent alors pas au concept « d'aliment ». Impossible d'être aussi catégorique pour les mélanges énergétiques comme « ENERGIVIT® » « DUOCAL® » et autres concentrés en lipides ou glucides qui sont commercialisés par des fournisseurs de l'industrie agro-alimentaire et sont « enrichis » en lipides et glucides. Cependant, ils sont destinés à des « populations particulières », ce qui n'est pas le cas des alicaments.

Nutraceutique (Le Grand dictionnaire terminologique) : désigne un produit à base d'aliments vendu sous forme de comprimé ou autre présentation pharmaceutique et ayant des effets positifs sur le corps.

Ce terme n'a aucune existence réglementaire.

Compléments alimentaires : le concept de complément alimentaire est relativement récent. Il a été défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006 en droit français :

« On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis

d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Les compléments alimentaires dépendent du code de la consommation et font l'objet de déclarations auprès de la DGCCRF qui examine leur composition et réalise des contrôles, comme c'est le cas des autres catégories de denrées alimentaires, dont les DADFMS. La réglementation prévoit une liste positive (en constante évolution) des ingrédients pouvant entrer dans leur composition. Cette liste est actuellement ciblée sur les vitamines et minéraux au niveau européen et élargie au niveau national par des doses journalières maximales à ne pas dépasser et par une liste des plantes et des substances autorisées.

Il existe des compléments alimentaires à base de plantes, de vitamines et minéraux, ou d'autres substances(57).

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur notamment)(58).

Les compléments alimentaires ne sont pas des DADFMS car ils ne sont pas destinés à des populations particulières (comme les « alicaments »). Ils ne sont pas « destinés à des fins médicales spéciales » et ne sont pas soumis à prescription médicale. Cependant, leur mise sur le marché, leurs contrôles par la DGCCRF et leur suivi par le dispositif de Nutrivigilance sont semblables à l'encadrement des DADFMS.

Récemment, en février 2019, l'Académie nationale de pharmacie demande une révision des législations française et européenne relatives à certains compléments alimentaires contenant des plantes qui n'ont aucune activité alimentaire et qui sont utilisées à des fins pharmacologiques alors que la définition des compléments alimentaires suppose l'absence d'effet pharmacologique(59). La réglementation est bien en constante évolution, comme en témoigne les « nouveaux aliments » qui sont les aliments dont la

consommation était inexistante dans l'UE avant le 15 mai 1997. Ce sont des produits soumis à une autorisation préalable et régis par le Règlement européen UE 2015/2285(60). On y retrouve par exemple l'écorce de magnolia, les phytostérols, la gomme de guar, le jus de noni ou la pulpe déshydratée de fruit de baobab.

2. Médicament ou non, une limite floue

Lors de nos recherches sur les DADFMS, nous nous sommes intéressées aux médicaments auxquels ils pourraient ressembler. Nous avons alors cherché du côté de la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), qui est reconnue par l'OMS, dans quelle catégorie les DADFMS pourraient être inscrites si elles étaient des médicaments.

Les médicaments du traitement des maladies métaboliques sont retrouvés dans la classe A (voies digestives et métabolisme), dans la sous classe A16 (Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme).

Mais tous les DADFMS ne sont pas destinées au traitement des MHM. Une autre catégorie de la classification ATC est alors envisageable : la classe V (divers) dans laquelle on retrouve la sous-classe V06 (nutriments). Dans la sous classe V06, la hiérarchie ATC est ensuite déclinée en V06C (préparations pédiatriques) et en V06B (suppléments protéiques). Dans V06C on ne retrouve qu'un médicament : OLIGO ELEMENTS AGT ENF NR INJ 40ML qui est une préparation injectable à base de 9 oligoéléments.

Les DADFMS sont de nature très variée. Au point qu'une seule classe ATC ne suffirait sûrement pas à les regrouper si elles avaient le statut de médicament. Cependant l'étude de la classification ATC nous montre à quel point la frontière entre DADFMS et médicament est fine car dans celle-ci on retrouve également des produits de nutrition.

Le professeur L. CYNOBER dans un article de 2008(61) met en évidence quelques exemples de problèmes posés par les « alicaments » ainsi que des produits frontière entre aliment, complément alimentaire et médicament.

Nous avons trouvé intéressant de citer quelques-uns de ces exemples pour montrer à quel point la délimitation entre certaines catégories de produits de santé et certains aliments peut être difficile et sujette à interprétation.

2.1. Médicament chez nous, complément alimentaire ailleurs : l'oxoglutarate d'ornithine

En France, l'oxoglutarate d'ornithine est un médicament commercialisé sous le nom Cétornan® 5 et 10 g (poudre pour solution buvable) pour les voies orale et entérale, et génériqué par les laboratoires CHIESI et MYLAN. Il est indiqué comme adjuvant de la nutrition (naturelle ou artificielle) chez des sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme (ex: les grands brûlés).

Aux Etats-Unis, c'est un complément nutritionnel (OKG fuel®) que l'on trouve en vente libre dans les « general nutrition store » sous forme de gélules à 50 mg.

2.2. La vitamine C : médicament ou complément alimentaire ? Tout dépend de la dose

La vitamine C est un nutriment essentiel et sa carence définit une maladie : le scorbut. C'est également un puissant antioxydant qui possède de nombreuses propriétés pharmacologiques. C'est donc, à la fois, un complément alimentaire et un médicament, en fonction de la dose et des allégations portées. On trouve donc des médicaments vendus en pharmacie et des compléments alimentaires vendus en grande surface. Dans ce dernier cas, le fabricant n'a pas forcément le statut d'établissement pharmaceutique. Le Conseil de l'ordre des pharmaciens a fait de ce problème un cheval de bataille et la jurisprudence est claire : que ce soit en première instance, en appel ou en Cour européenne, la vitamine C à une dose ≥ 180 mg est un médicament(62).

Cette situation n'est pas sans rappeler la célèbre citation de Paracelse « *Tout est poison, et rien n'est sans poison ; ce qui fait le poison c'est la dose* ». Ici ce qui fait le médicament est également la dose.

Concernant la jurisprudence européenne sur la délimitation entre médicaments et denrées alimentaires, une équipe suisse a réalisé un point en 2009(63) et souligne que la composition du produit gagne en importance dans cette délimitation. La décision se fera alors sur des considérations multiples et de façon individuelle pour chaque produit et en tenant compte de toutes ses caractéristiques. Les critères déterminants pour la classification comme denrée alimentaire, cosmétique ou produit thérapeutique sont notamment la composition, les propriétés pharmacologiques (constatées sur la base des connaissances scientifiques actuelles), les modalités d'utilisation, la présentation (gélule, comprimé...), la diffusion (pharmacie, grande surface...), la notoriété auprès des consommateurs et les risques associés au produit (effets indésirables notamment).

3. Discussion

Nous avons montré que la frontière entre certains produits de l'alimentation et les médicaments peut être extrêmement mince et difficile à définir. C'est toute la difficulté de la loi et de la sémantique que d'être assez claires et précises pour éviter les zones de flou.

Comme le souligne Mandine Casado dans sa thèse « Les produits frontières : réflexion autour de l'attribution »(64), la législation est en perpétuelle évolution et peine parfois à suivre l'innovation et les incidents qui font souvent évoluer les classifications. Ainsi, les produits de santé sont souvent classés, pour des raisons de sécurité, par niveau de risque, avec des contraintes plus ou moins importantes quant à leur mise sur le marché. Mais l'attribution d'un statut pour certains d'entre eux s'avère parfois être un exercice difficile.

Rappelons qu'initialement c'est à l'industriel de réussir à rattacher son produit à une catégorie précise. Cet exercice étant parfois complexe, nous avons remarqué lors de nos recherches bibliographiques qu'il existe de nombreux sites et prestataires se proposant d'effectuer ce travail règlementaire à la place de l'industriel.

Si le créateur d'un produit et le législateur peinent à le catégoriser, comment le grand public, et même les professionnels de santé peuvent-ils alors être à même de faire la

différence par exemple entre aliment et médicament ? Et comment peuvent-ils en estimer le bénéfice et surtout les risques ?

L'information et la pédagogie sont des points clés très utilisés notamment dans le domaine de la nutrition pour l'éducation des professionnels de santé et du grand public. Mais à l'ère d'internet, de l'information et de la désinformation à foison, comment faire le tri ?

Les industriels ont l'obligation, *via* la loi, de « non tromperie » mais certaines propriétés des produits frontière peuvent être sujettes à interprétation, notamment sous couvert de certaines « allégations ». Ces allégations sont règlementées mais peuvent influencer la connaissance des consommateurs ou des utilisateurs.

Selon le *Codex alimentarius* : « on entend par allégation toute représentation qui énonce, suggère ou implique qu'un aliment possède des propriétés particulières ».

Entre la suggestion (simple allégation) et la preuve (par exemple par un essai clinique), l'œil non scientifique fait difficilement la différence.

Cette fine ligne entre l'aliment et le médicament entraîne alors une perception diminuée du risque, ce que nous allons détailler maintenant.

Partie 2 : Perception du risque, étude des incidents déclarés autour des DADFMS dans les MHM et plan d'action

Perception du risque

Nous avons vu que la réglementation des biberonneries est la même que celle des cuisines hospitalières.

De plus, les DADFMS font partie du monopole pharmaceutique sans être pour autant des médicaments et sont commercialisées par des fournisseurs issus principalement de l'industrie agro-alimentaire.

Ainsi, règlementairement, et dans l'opinion générale, les biberons sont perçus comme des aliments (ce qu'ils sont la plupart du temps), avec une perception du risque qui est par conséquent moindre.

1. Définitions

Danger (définition HAS) : toute source potentielle de dommage, de préjudice ou d'effet nocif à l'égard d'une chose ou d'une personne.

Risque (définition HAS) : un risque est la probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger.

Perception (Larousse) : processus par lequel l'individu organise et interprète ses impressions sensorielles de façon à donner un sens à son environnement.

2. Perception paradoxale du risque en santé

De par sa définition, la perception est un phénomène individuel. La perception de chacun dépend de nombreux facteurs internes (liés à ce que nous sommes) ou externes (liés à notre environnement).

Contrairement à la notion individuelle et peu scientifique de perception, les risques pour la santé sont largement définis sur une base strictement scientifique, *via* des évaluations quantitatives de probabilité de survenu de ces risques. Cette évaluation probabiliste existe malgré le fait que l'environnement de perception diffère selon les

individus, voire groupes de la société (scientifiques, professionnels de santé, gestionnaires, grand public, politiciens)(65).

Il existe donc un paradoxe entre la volonté scientifique de quantifier et estimer le risque pour mieux le « percevoir », et la façon plus irrationnelle dont chaque individu perçoit le risque *via* le prisme de ses croyances et expériences personnelles.

Par exemple, même si nous sommes capables d'estimer quantitativement la probabilité de survenue d'un risque, lorsque cette probabilité est très faible, nous sommes incapables dans notre perception plus personnelle du risque d'interpréter et d'estimer ces probabilités extrêmement faibles. Nous avons ainsi beaucoup de difficulté à différencier et estimer les probabilités inférieures à 1% qui peuvent être ignorées soit au contraire surestimées par notre cerveau(66).

Une application concrète de ce concept serait de demander à un panel d'estimer la probabilité de mort par attaque de requin par an. L'exercice s'avère très difficile. Nous allons d'abord penser que c'est très peu, mais par la suite en pensant aux attaques très médiatisées et graves dans certaines zones du globe, nous reverrons peut-être notre estimation.

La Figure 18 illustre notre propos. Elle présente le classement des animaux le plus mortels pour l'Homme en nombre de morts par an. Auriez-vous correctement effectué ce classement?

DANGER

LES ANIMAUX LES PLUS MORTELS POUR L'HOMME

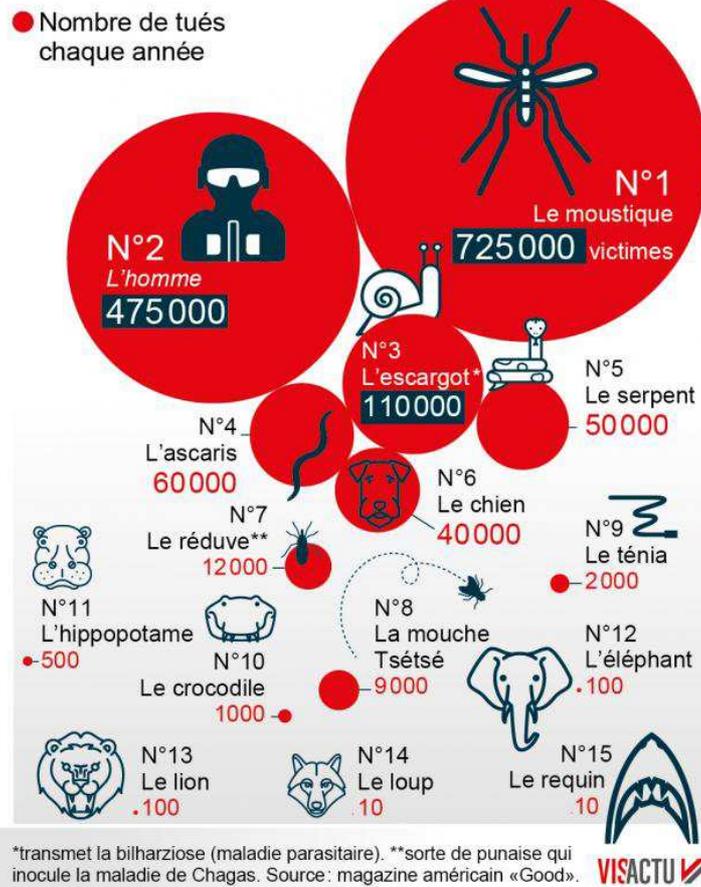


Figure 18: Classement des animaux les plus mortels pour l'Homme(67)

Cette dissociation entre une approche rationnelle du risque et une approche plus personnelle explique pourquoi la perception par le grand public des risques pour la santé ne coïncident pas toujours avec celle des scientifiques, de sorte que leur autorité (ou plutôt leur expertise) est de plus en plus contestée. Si les vues du grand public et des scientifiques convergent dans une large mesure sur de nombreux risques, elles divergent aussi nettement dans certains domaines comme l'énergie nucléaire et les pesticides par exemple(65) où le sentiment du grand public de tromperie ou de dissimulation des information joue un rôle important.

Selon les paradigmes psychométriques(68), notion de psychologie décrite par la philosophe C. KERMISCH, notre « mesure » du risque fait référence à 3 facteurs. Le premier facteur est le caractère redoutable ou épouvantable du risque, c'est à dire la

gravité de ses conséquences potentielles. Le deuxième facteur est le délai des effets ou conséquences attendues ; plus les conséquences sont immédiates et facilement observables, plus le risque est perceptible. Le dernier facteur est quantitatif, c'est-à-dire l'évaluation du nombre de personnes exposées ou de la probabilité de survenue des conséquences.

Cette évaluation personnelle est totalement subjective et repose sur notre expérience, nos croyances, nos valeurs... Ainsi, la perception du risque sera variable selon l'individu.

Pour harmoniser cette perception, chaque acteur doit maîtriser et caractériser les 3 facteurs cités précédemment pour un risque donné de façon plus scientifique et moins arbitraire. Cela passe par la connaissance de l'environnement dans lequel survient le risque, de ses conséquences et de leur gravité.

L'identification et la connaissance du risque sont le point de départ logique dans la gestion des risques.

3. Perception du risque médicamenteux

3.1. Dans la population générale

En 2000, la France était le pays européen consommant le plus de médicaments, notamment les antibiotiques(69). Neuf consultations sur 10 se concluent par une ordonnance dans notre pays(70). Avec l'essor de l'automédication, avec une médicalisation des situations « d'inconfort » non pathologiques, et la simplification de l'administration des médicaments qui banalise la prise (gélules plus petites, goût aromatisé, nouvelles formes galéniques comme les patchs, les gels, etc.), nous pourrions en déduire que la perception du risque médicamenteux est faible dans la population générale française.

Cependant, une étude menée sur 10 ans de 2000 à 2011 sur la consommation européenne de médicaments a montré que le taux d'évolution de cette consommation

est le plus faible pour la France qui redescend cette fois en 2011 dans la moyenne européenne en termes de consommation de médicaments(69).

Une étude de l'assurance maladie de 2006(71) met en évidence que la perception du risque médicamenteux évolue vers une reconnaissance des risques liés aux traitements médicamenteux, notamment en cas de prise de plusieurs médicaments (interactions médicamenteuses). Dans cette étude, près d'un Français sur deux (47 %) déclare ainsi considérer « plus qu'auparavant » les médicaments comme des produits « qui exigent certaines précautions » et qui « présentent certains risques »(71). Selon les auteurs, paradoxalement, les Français ont une connaissance « intuitive » des risques liés à la consommation de médicament ; ce qui peut surprendre, car la connaissance de ces risques repose sur des notions pharmacologiques complexes.

Malgré cette évolution, des incidents en lien avec une méconnaissance des risques associés à certains médicaments, notamment d'usage courant, persistent. Nous pouvons citer par exemple le cas très médiatisé du décès d'une jeune femme de 22 ans suite à une insuffisance hépatique aiguë due à un surdosage en paracétamol le 29 décembre 2017(72). Suite à cet incident, l'ANSM a lancé le 20 août 2018 une consultation publique afin de renforcer les informations présentes sur les boîtes de médicaments à base de paracétamol pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur les risques hépatiques liés au mésusage de ce médicament. La paracétamol est le premier antalgique utilisé en France(73).

Le risque médicamenteux pourrait donc être mieux perçu par la population générale et faire l'objet de mesures de prévention plus nombreuses. Cela passe notamment par l'information.

L'étude de l'assurance maladie de 2006(71) indique que plus d'un Français sur quatre (28 %) attend davantage d'informations et de conseils « *sur les effets secondaires des médicaments* » et « *les risques éventuels qu'il y a à prendre plusieurs médicaments en même temps* ». Les Français considèrent que cette information devrait être transmise par le médecin traitant (87%) ou le pharmacien (62%). Aux professionnels de santé

alors, dans un contexte de charge de travail importante, de prendre le temps de faire cette information, et de mettre leurs connaissances à la portée de leurs patients.

Si la population générale perçoit de mieux en mieux les risques liés aux médicaments, qu'en est-il de la perception de ce risque par les professionnels de santé ?

3.2. Chez les professionnels de santé

Suite aux différentes versions de la certification de la HAS, la sécurité des patients et la gestion des risques deviennent des préoccupations majeures en santé. Les hôpitaux sont bien évidemment en première ligne.

Se pose alors la question de la perception du risque lié aux médicaments par les professionnels de santé de terrain (médecins, IDE, aides-soignants, pharmaciens, internes...). Nous entendons alors par « perception du risque médicamenteux » la perception du risque d'erreur médicamenteuse (confusions de produits, erreurs de dose, de débit, de prescription...), et non pas comme pour la population générale la perception des risques lié à la prise de médicaments (effets indésirables, surdosages...).

Plusieurs études(74,75) menées au Centre hospitalier Lucien Hussen (Isère) et au CHU de Lyon sur la déclaration d'évènements indésirables et la perception du risque d'erreurs médicamenteuses montrent une culture croissante de la déclaration, qui traduit une certaine perception du risque, même si dans notre pratique nous pouvons parfois avoir le sentiment contraire. De plus, 77% des professionnels ont déjà été témoins d'une erreur médicamenteuse(75).

En formation initiale, 78% des professionnels de santé ont été sensibilisés au risque d'erreurs médicamenteuses : 84% pour les jeunes soignants, 61% pour ceux qui ont plus de 10 ans d'expérience, et 19% en formation continue(75).

Les erreurs déclarées sont très majoritairement des erreurs avérées (76%) ; les professionnels ne déclarent que très rarement les évènements porteurs de risque ou

«presque accidents »(74), faute de temps ou par méconnaissance de ces situations à risque (celles qui n'ont pas de conséquences pour les patients).

La non déclaration concernerait un professionnel sur 3(75), principalement par manque de temps ou méconnaissance des outils internes de déclaration. Les auteurs soulignent également que les professionnels de santé du CH Lucien Hussenot sous estiment la survenue des erreurs médicamenteuses dans leur service en comparaison aux résultats de l'enquête ENEIS 2(75).

ENEIS 1 et ENEIS 2 sont deux enquêtes nationales françaises, réalisées en 2004 puis en 2009, sur l'estimation du risque d'événements indésirables graves liés au processus de soins (d'où l'abréviation ENEIS). L'objectif était de repérer les événements jugés évitables et d'en décrire les causes. L'incidence des événements indésirables graves (EIG) en hospitalisation est ainsi évaluée à 6,2 EIG pour 1000 jours d'hospitalisation, soit un EIG tous les cinq jours dans un service de 30 lits(76).

Il ressort également de ces études que la majorité des déclarations d'erreurs médicamenteuses concernent l'étape d'administration. Cette étape fait peut-être l'objet d'une déclaration importante comparée à celle des erreurs faites en amont car c'est la dernière étape du processus, après laquelle il n'y a plus de barrières. De plus, l'erreur à cette étape ultime d'administration au patient entraîne inévitablement plus de conséquences qu'une erreur faite en amont mais potentiellement rattrapée avant l'administration. Ainsi, à cette étape de la prise en charge médicamenteuse, on trouvera peu d'évènements porteurs de risque. Une troisième enquête ENEIS est actuellement en cours.

Cette culture de la déclaration s'accompagne cependant d'une appréhension de la « faute », qui est toujours présente dans l'esprit des professionnels, alors que la culture devrait évoluer vers une culture de l'erreur positive, apprenante, avec une responsabilité collective, liée aux organisations et non aux personnes. Dans un questionnaire rempli par 109 professionnels de santé au CHU de Lyon, 49% ont l'impression que dans la déclaration c'est le déclarant et non le problème qui est pointé du doigt. Pourtant, les mêmes professionnels considèrent leur environnement de travail

comme faiblement punitif (avec une note moyenne de punitivité de 4/10)(75). De nombreux hôpitaux dont le CHU d'Angers ont d'ailleurs une charte de non punitivité.

A l'appui de cela, les hôpitaux universitaires de Genève en 2014 mettent en évidence dans un audit que l'identité du patient était vérifiée à hauteur de seulement 10% lors de l'administration médicaments (sur un total de 144 observations) (77).

De même, un audit de stockage du groupement hospitalier des hôpitaux universitaires de l'Est parisien a mis en évidence 49% de tiroirs nominatifs de distribution des médicaments non identifiés aux nom complet et date de naissance du patient (sur 273 observations) et 80% de chariots infirmiers (sur 55 chariots observés) présentant au moins une non-conformité sur l'identitovigilance(78).

En formation initiale, la sensibilisation à l'identitovigilance intervient de façon très importante, particulièrement pour les examens (imagerie, prélèvements) ou pour les actes chirurgicaux (checklist), mais peu pour les administrations de médicaments. L'explication se trouve sûrement dans les scandales sanitaires tels que l'affaire du sang contaminé ou les erreurs de côté ou de patient en chirurgie, qui ont motivé des actions de sensibilisation et de prévention à grande échelle dans ces domaines.

L'administration du médicament au mauvais patient est tout aussi à risque ; la situation d'une allergie en est une illustration. Mais ce risque d'erreur d'administration semble peu perçu des soignants ; peut-être parce que le médicament fait partie de leur routine et l'administration de certaines spécialités en devient presque banalisée dans un contexte de charge de travail élevée, et de nécessité de tout faire vite.

Au CHU d'Angers, en 2018, 390 EI (Evènement Indésirable) ont été déclarés sur le circuit du médicament dont 24 EIG et 135 évènements porteurs de risque. Trente-trois EI ont donné lieu à une analyse de cause. Seulement 2 EI déclarés concernent l'Identitovigilance.

La perception du risque lié aux médicaments par les professionnels de santé est croissante dans le temps, notamment grâce au développement des actions de

sensibilisation en formation initiale et continue. Cependant, elle reste insuffisante, comme dans le cas de l'Identitovigilance.

En cause, nous pouvons peut-être souligner une méconnaissance des médicaments à risque, qui sont nombreux, et dont les risques spécifiques (effets indésirables, contre-indications...) sont mal connus des soignants. Pourtant, la HAS a effectué un travail important dans le domaine (checklist, guide sur la gestion de risques...), de même pour l'ANSM (liste des never events, liste des médicaments à risque). Malheureusement ces messages ont du mal à toucher la pratique quotidienne des soignants qui, dans un contexte de charge de travail importante, peuvent transgresser de façon paradoxale les recommandations dont le bienfondé est pourtant établi.

Egalement, admettre la possibilité de se tromper dans un acte de routine comme un calcul de dose ou la préparation d'un médicament est difficile et l'erreur est encore trop souvent perçue dans les métiers de la santé comme une marque d'incompétence. Ceci pourrait être en parti expliqué par le caractère inadmissible dans l'opinion collective de l'erreur dans la prise en charge d'un malade, et également par la gravité extrême que peuvent avoir les conséquences d'une erreur en santé.

4. Perception du risque lors de la préparation de biberons

La préparation de biberons est effectuée par du personnel paramédical formé.

Leur perception du risque est conditionnée comme vu précédemment par leur formation professionnelle, mais aussi par des facteurs internes personnels (croyances, âge, sexe, expériences ...).

4.1. Risque infectieux

Le risque infectieux existe pour tous les laits en poudre qui sont, en raison de leur composition importante en sucres et de leur caractère **non stérile**, des milieux de culture propices à la croissance bactérienne.

Ce risque étant commun à toutes les préparations lactées et au lait maternel, il est en général bien connu et abordé dans les formations initiales de nombreux professionnels.

C'est un risque également connu par une partie importante du grand public car commun avec d'autres denrées alimentaires. L'hygiène est un point important en biberonnerie. Elle fait l'objet de nombreux textes réglementaires. Les biberonneries font l'objet de prélèvements et de contrôles réguliers au niveau bactériologique. L'hygiène ainsi que l'habillement est une notion essentielle abordée et évaluée lors de la formation du personnel travaillant à la biberonnerie au CHU d'Angers.

Ainsi, ce risque étant bien connu et perçu, nous ne l'aborderons pas plus en détail.

4.2. Risque d'erreur de produit

La plupart du temps, la préparation d'un biberon concerne des enfants exempts de pathologie particulière. Cette préparation est alors une manipulation simple (prélever la bonne dose de lait en poudre avec une cuillère mesure, puis la diluer dans de l'eau). Elle n'implique pas de médicaments ou de produits pharmaceutiques.

Dans le cas de la préparation de biberons avec des DADFMS, la formule est plus complexe, avec un mélange de plusieurs produits. La prescription est alors une sorte de « recette » de fabrication avec une formule listant les « ingrédients », leur quantité et le volume des biberons souhaités. Cela est très proche de ce que l'on pourrait retrouver dans les préparations médicamenteuses hospitalières ou officinales (cf. Figure 19). Cependant, le risque d'erreur lié à ces mélanges de quantités précises de produits aux noms compliqués et qui se ressemblent est peu perçu.

| PRÉSCRIPTION DU RÉGIME D'URGENCE (NEDG) (RÉALISÉ EN BIBERONNERIE) | |
|--|---|
| PROTEINES NATURELLES = 0 PROTEINES DE SUBSTITUTION = ENERGIE = 1200 KCAL / 24H ⇒ 100 KCAL / KG POIDS THÉORIQUE VOLUME = 1000 ML / 24H | |
| Produits | Quantités |
| MELANGE A. AMINES = MSUD SECUNDA | 35 g |
| DYOCAL SUPER SOLUBLE | 200 g |
| LIQUIGEN | 25 ml |
| VALINE (50 % Tolérance en LEU) | 200 mg |
| ISOLEUCINE (50 % Tolérance en LEU) | 200 mg |
| EAU | Ajouter la quantité suffisante pour avoir un volume total de 1000 ML |
| VOLUME A RÉPARTIR EN 6 SÉRINGUES ou BIBERONS ou POUCHES AGC MISE EN PLACE PROGRESSIVE DE LA NEDG ADAPTATION EN PARALLÈLE DE LA PERFUSION | |

Figure 19 : Exemple de prescription de formule de biberon pour un enfant atteint de leucine

Plusieurs facteurs rendent complexe la perception du risque lié à l'utilisation de ces DADFMS.

Tout d'abord, la rareté et la méconnaissance des maladies pour lesquelles ces produits sont utilisés (prévalence des pathologies entre 1 pour 10 000 et 1 pour 1 000 000 naissances). La probabilité de se retrouver exposé à ce risque est très faible.

Une AP (Auxiliaire de Puériculture) interrogée lors d'une des analyses de cause d'une erreur de produit indique sa difficulté à différencier l'intolérance aux protéines du lait de vache (présentée par 0.1 à 7.5% des enfants selon les études(79,80) et rencontrée environ 1 fois par mois en biberonnerie au CHU d'Angers), et les maladies métaboliques (rencontrées environ 5 fois par an en biberonnerie, et 1 à 2 fois par an en dehors des horaires d'ouverture de la biberonnerie au CHU d'Angers). En effet, ces notions ne font pas partie de sa formation et sont complexes, méconnues, même par certains médecins pédiatres. L'AP a assimilé le cas de l'enfant atteint de leucine, ayant besoin d'un biberon particulier, à une situation qu'elle connaît et rencontre plus souvent : l'intolérance aux protéines du lait de vache. Elle effectue alors une « tunnélisation », ou un raccourci, en prenant en compte seulement l'information qu'elle comprend : « il faut à l'enfant un biberon particulier », et non la pathologie précise de l'enfant. Une erreur de « tunnélisation » est un néologisme emprunté à « l'effet tunnel » observé en

aviation lorsque malgré les diverses alarmes et barrières, les pilotes persistent dans leurs erreurs et ont un comportement « pathologique débilant »(75).

Ensuite, la notion de biberon fait écho au domaine alimentaire et non au domaine médicamenteux. La préparation des biberons d'un enfant est un acte que les parents, qui ne sont pas des professionnels de santé, sont aptes à réaliser. Ainsi, tout un chacun se sent capable de réaliser cette tâche. Les puéricultrices, AP, et même les parents pensent maîtriser ce processus qu'ils ne considèrent pas comme complexe.

Enfin, la rareté des incidents et la faible gravité des conséquences les plus fréquentes liées à la prise d'un biberon (régurgitations, vomissement...) font que cette administration semble « banale ». Au contraire, plus qu'un risque, le biberon est perçu comme une nécessité pour l'enfant qui doit s'alimenter. Pourtant, le risque lié à l'administration d'un biberon chez un enfant atteint de maladie métabolique est majeur pour plusieurs raisons : les enfants traités sont fragiles, atteints de pathologies rares sujettes à décompensation.

Cette décompensation peut être causée par une erreur dans l'alimentation, qui est, soulignons-le, le principal traitement de la pathologie. De plus, la prise en charge de ces enfants s'inscrit le plus souvent dans un contexte d'urgence, lors d'une hospitalisation pour décompensation, majoritairement causée par un contexte infectieux, avec une saisonnalité hivernale. Même si les MHM sont rares, leur décompensation devient finalement un évènement plutôt fréquent en comparaison, et ce sont des patients amenés à être souvent hospitalisés en urgence.

Dix à 28 décompensations par an au maximum ont été recensées sur 10 ans de 2006 à 2016 sur une file active de 75 patients par exemple au CHU de Caen(81).

Au CHU d'Angers, la file active des patients suivis pour MHM (hors maladies mitochondriales) est 350 patients dont 90 patients (26%) sont suivis pour phénylcétonurie. Ceci représente environ 400 consultations par an et 300 hospitalisations.

Pour résumer, le Tableau 4 ci-dessous reprend les 3 facteurs des paradigmes psychométriques dans le cadre du risque lié à l'erreur de produit lors de la préparation d'un biberon :

| Gravité des conséquences | Délai des effets ou conséquences attendus | Quantité/Nombre d'exposés |
|--|---|--|
| Conséquences méconnues, peu fréquentes chez un enfant non malade | Quelques heures/quelques repas (le temps d'accumuler les métabolites non dégradés et de s'intoxiquer) | Maladie rare (< 1/100 000 naissances) |
| Symptômes de décompensation de MHM souvent discrets/peu bruyants | Difficulté de faire le lien entre l'alimentation et l'effet | Passage à l'hôpital rare: 1 à 2 fois par an en urgence le plus souvent |
| | | DADFMS peu utilisés (1 à 2 préparations/an hors des horaires d'ouverture de la biberonnerie), composition complexe et méconnue |

Tableau 4 : Paradigme psychométrique du risque lié à l'erreur de produit lors de la préparation d'un biberon de DADFMS pour un enfant atteinte de MHM

Même sans sondage auprès des professionnels ou sans étude de terrain sur la perception du risque et la connaissance des maladies métaboliques héréditaires et des DADFMS, nous comprenons aisément en étudiant les déterminants de la perception du risque que nous sommes face à un risque mal perçu dans le cas des préparations de biberons destinés aux enfants atteints de MHM.

Retour d'expérience du CHU d'Angers

1. Gestion des événements indésirables liés aux produits de santé au CHU d'Angers

Le signalement des EI en établissement de santé est un dispositif exigé dans le manuel de certification par la HAS pour identifier les risques et apporter des solutions préventives ou curatives. Selon la HAS, un événement indésirable est « *un événement ou une circonstance associé aux soins qui aurait pu entraîner ou a entraîné une atteinte pour un patient et dont on souhaite qu'il ne se produise pas de nouveau* »(82).

Cette approche s'inscrit dans la gestion des risques dite *a posteriori*, en opposition à la gestion des risques *a priori*. Les deux démarches sont complémentaires afin d'identifier à la fois les risques qui pourraient se produire (approche *a priori*) et ceux qui se sont déjà produits (approche *a posteriori*), dans le but de mettre en place par la suite des actions et des barrières pour sécuriser la prise en charge des patients.

Au niveau du CHU d'Angers, tous les EI en lien avec le circuit des produits de santé, déclarés via le logiciel interne IWS, sont traités par l'équipe vigilance-gestion des risques de la pharmacie. Cette équipe est composée d'un pharmacien, deux internes en pharmacie (un pour la matériovigilance, un pour la gestion des risques), deux externes en pharmacie et une secrétaire.

Lors du traitement des EI sur le circuit des produits de santé, adressés à la pharmacie, la question de la responsabilité pour les incidents concernant les produits frontière se pose régulièrement. C'est de là qu'est né ce travail : du terrain, *via* la déclaration d'incidents, qui est très active depuis plus de 10 ans au CHU et permet de visualiser des risques plus ou moins attendus.

Tous les événements sont analysés et en fonction de leur gravité, ou de leur caractère porteur de risque, une analyse de cause en lien avec les acteurs présents lors de l'incident peut être proposée.

Les objectifs de l'analyse de cause sont dans un premier temps de retracer le déroulé de l'évènement, et mettre en évidence les dysfonctionnements et les éventuelles barrières n'ayant pas fonctionné. Dans un second temps, un plan d'action est décidé en accord avec les participants afin de mettre en place des mesures « barrière » pour éviter qu'un tel incident ne se reproduise.

Cette démarche bien en place au CHU d'Angers suit les recommandations de la HAS(83) :

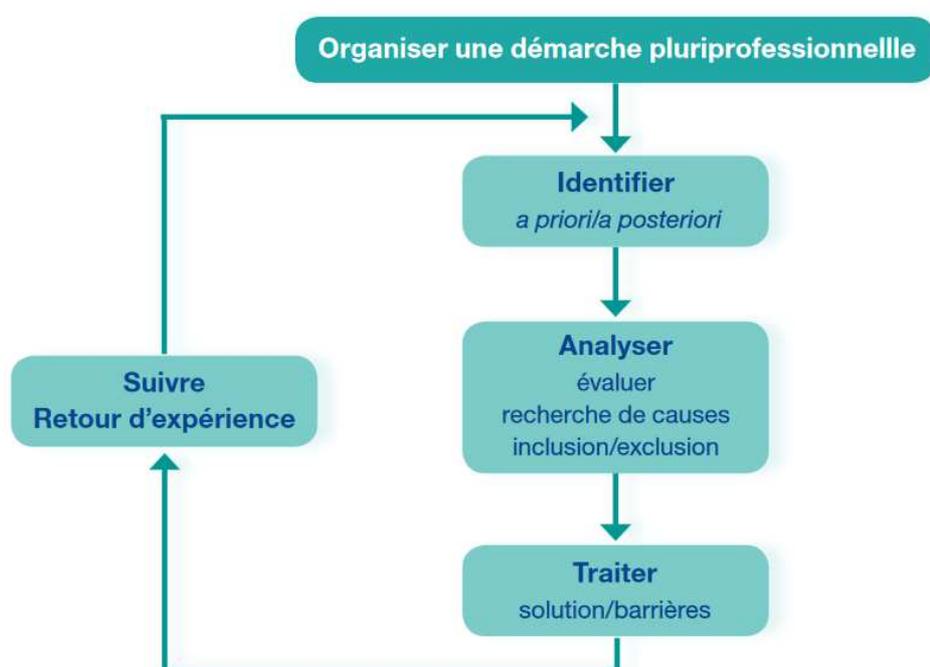


Figure 20 : Cadre général d'une démarche de gestion des risques

Via la déclaration, un risque a été identifié sur les DADFMS et les laits infantiles. Nous allons l'analyser et proposer des actions d'amélioration, avec un suivi des actions et du retour d'expérience (notamment via cette thèse). En effet, en 2017, deux erreurs de préparation concernant des DADFMS ont été déclarées, dont une ayant engendré une conséquence grave pour l'enfant. De plus, deux retraits de lots de laits (Laboratoires LACTALIS et GUIGOZ) ont marqué la fin de l'année pendant laquelle nous avons déjà

reçu des déclarations en lien avec des contaminations de lait, ou des erreurs d'identité sur l'administration de biberons. Ces déclarations ont constitué un signal qui nous a amenée à nous intéresser au fonctionnement de la biberonnerie du CHU, ainsi qu'aux produits utilisés pour y préparer les biberons.

2. Les déclarations

Nous allons maintenant présenter les différentes déclarations reçues sur le circuit des DADFMS entre Janvier 2017 et Décembre 2018. Nous commencerons par évoquer deux retraits de lots, qui ne sont pas à proprement parler des déclarations, mais qui ont eu un impact sur les réflexions menées par la suite autour du circuit des laits au CHU d'Angers. Par la suite nous analyserons tous les incidents déclarés en lien avec les DADFMS et terminerons par une synthèse des risques liés aux différentes étapes de leur circuit.

2.1. Retraits de lot

2.1.1. LACTALIS

Les retraits de lot LACTALIS en décembre 2017 ont été très médiatisés, et le grand public en a été informé presque aussi rapidement que les professionnels de santé.

Au niveau du CHU, le premier rappel de lot est reçu le samedi 2 décembre par mail de la DGCCRF au directeur de l'établissement.

Ce premier retrait concerne les laits infantiles 1^{er} âge des marques PICOT et MILUMEL : lait PICOT SL sans lactose, 1^{er} âge 350g, lait PEPTI Junior sans lactose, 1^{er} âge 460g et lait MILUMEL, Bio 1^{er} âge 900g, sans huile de palme, tous fabriqués dans un même site de production à Craon. Les autorités sanitaires ont été informées par le Centre national de référence des Salmonelles de la contamination de 20 bébés âgés de moins de 6 mois par *Salmonella* sérotype *agona* dans 8 régions différentes. Les enfants infectés ont présenté un tableau de gastroentérite fébrile, avec une diarrhée sanglante dans la majorité des cas.

Les premiers résultats des investigations montrent que les 14 enfants dont les familles avaient été interrogées avaient tous consommé un des laits concernés par le retrait.

Seuls certains lots étaient concernés et au niveau du CHU : 1 lot de Lait PEPTI JUNIOR® sans lactose 1^{er} âge 460G. Cinq unités de ce lot ont été retirées des stocks de la pharmacie et de la biberonnerie. Une collaboration avec la DSEA (Direction des services économiques et administratifs) et l'UPC (unité de production culinaire) a permis de gérer rapidement ce rappel qui concernait à la fois des laits DADFMS gérés par la pharmacie et des laits non DADFMS gérés par l'UPC.

Suite à ce premier rappel, 3 extensions de rappel relayées par de nombreux acteurs (DGCCRF, Ministère de la santé, LACTALIS, Ordre des pharmaciens) ont suivi jusqu'à la mi-janvier et sont récapitulées dans **l'Annexe 2**.

L'extension de rappel était tout d'abord appliquée à la totalité des lots fabriqués ou conditionnés dans l'usine de Craon depuis le 15/02/2017 puis à l'ensemble des produits fabriqués dans l'usine de Craon sans considération de date. Sept références concernaient des produits pharmaceutiques (laits infantiles en poudre, solutés de réhydratation orale ou mélanges d'acides aminés en poudre destinés au traitement de certaines pathologies spécifiques), et plus de 50 références étaient des denrées alimentaires.

Ces rappels successifs très rapprochés dans le temps ont semé la confusion dans les établissements. Il était alors difficile de suivre l'évolution des rappels et de s'assurer, toujours en lien avec l'UPC, que tous les produits étaient retirés. De plus, d'un rappel à l'autre, les dénominations des produits utilisées n'étaient pas les mêmes, et cela même entre les courriers émanant de LACTALIS. L'information sur les produits **non concernés** par le retrait n'a été effectuée par LACTALIS que le 22 janvier 2018.

La PUI du CHU d'Angers a été inspectée le 28 décembre par un inspecteur de la DGCCRF (visite impromptue) ; il a vérifié la mise en quarantaine des produits retirés, qui était conforme.

Sur les contrôles réalisés en janvier par la DGCCRF, deux supermarchés, 13 pharmacies, un établissement hospitalier, et six autres détaillants proposaient à la

vente des produits qui auraient dû être retirés du marché. Aucune des 330 crèches contrôlées n'en disposait. La DGCCRF souligne néanmoins que sur 3 600 contrôles réalisés en quinze jours, dans 99,4% des cas, les produits couverts par les mesures de retrait et rappel n'étaient pas présents(84).

Ces retraits successifs ont mis à l'épreuve l'organisation du circuit des laits en poudre (DADFMS ou non), qui était en cours de restructuration au niveau du CHU d'Angers.

2.1.2. GUIGOZ

Un autre retrait de lot, du laboratoire GUIGOZ, a été relayé en juillet 2018 par la DGCCRF concernant le Lait 1^{er} âge Formule Epaisse 800g pour une suspicion de contamination de type Enterobacter. Ici le retrait été effectué par mesure de précaution et non de façon curative comme pour le retrait de lot LACTALIS.

Au niveau du CHU, ce produit non DADFMS est référencé par la DSEA et transite par l'UPC pour être livrés à l'UDP. Le rôle du pharmacien n'est ici qu'un rôle de transmission d'une alerte ne concernant pas la PUI. Il est intéressant de noter que ce type d'alerte est relayé par la DGCCRF, ainsi les destinataires initiaux ne sont pas forcément des pharmaciens, et les informations courent le risque d'être mal transmises. Il est alors important, dans la définition du circuit des produits, de savoir à qui transmettre les alertes ne concernant pas la pharmacie et inversement.

Ces deux illustrations nous montrent la nécessité de clarifier le circuit des DADFMS au niveau des établissements de santé, et de mieux les connaître pour savoir gérer ces situations d'urgence pouvant impliquer la PUI.

2.2. Erreurs sur le circuit des DADFMS

2.2.1. Erreur de prescription

Une erreur de prescription de laits infantiles a été déclarée en novembre 2018. L'interne du service de néonatalogie a prescrit un lait 1^{er} âge au lieu d'un lait pour prématurés à deux enfants prématurés. Au niveau de la biberonnerie, l'erreur n'a pas

été détectée. Les biberons ont été préparés conformément à la prescription et étaient étiquetés « lait premier âge » avec une étiquette patient. L'erreur a été interceptée par la puéricultrice avant d'administrer les biberons. Nous sommes ici face à un évènement porteur de risque ou « presque accident ».

Les causes retrouvées sont notamment l'inexpérience des nouveaux internes en premier semestre, arrivés en début de mois. Ils n'avaient pas encore reçu la formation pratique sur l'utilisation de la feuille de prescription des régimes du service.

2.2.2. Prescription incomplète (identitovigilance)

La prescription des biberons par les unités de pédiatrie se fait quotidiennement de façon manuscrite sur un support papier et est faxée à la biberonnerie avant 11h pour mise à disposition des biberons pour 24h dans l'après-midi (livraison directement dans le service).

Un incident nous a été déclaré concernant ces prescriptions qui sont réalisées sans utiliser l'étiquette d'identité des patients (disponibles et imprimables depuis le logiciel dossier patient), avec simplement le prénom de l'enfant voire le numéro de la chambre ; ces éléments ne constituant pas une identité complète.

Il ressort de cet incident, dont la fréquence est importante, que l'attention portée à l'Identitovigilance sur la prescription de nutrition est moindre par rapport à celle portée aux prescriptions médicamenteuses où des étiquettes patient sont utilisées de façon plus rigoureuse.

La vérification de l'identité est bien respectée lors des examens d'imagerie et lors des prélèvements. Nous savons que cette vérification est réduite lors de l'administration des médicaments, comme nous l'avons évoqué précédemment. Nous pouvons alors suspecter que lors de l'administration des biberons, cette vérification n'est pas systématique.

De même, nous avons observé que l'étiquetage des biberons préparés à la biberonnerie était sommaire : le numéro de la chambre de l'enfant (ce qui ne constitue pas une

identité), voire son prénom, et la date de fabrication du biberon. On ne retrouve aucune mention ni de la composition du biberon ni de la date de péremption.

Pourtant, l'AFSSA recommande l'étiquetage suivant des biberons lorsqu'ils sont préparés hors du domicile (38):

- Nom, prénom, date de naissance de l'enfant (soit une identité complète) ;
- Dénomination du lait ;
- Identification des substances éventuellement ajoutées ;
- Date et heure limites de consommation ;
- Service destinataire le cas échéant.

2.2.3. Erreurs de préparation

Deux erreurs de préparation impliquant des DADFMS ont été déclarées en 6 mois en 2017, attirant l'attention de l'équipe gestion des risques de la pharmacie sur ces produits :

- Une erreur de préparation d'un régime hypoprotidique en août : l'AP prépare le régime d'une enfant atteinte d'acidurie isovalérique avec du XLYS LOW TRY Maxamaid® (absence de lysine, peu de tryptophane, indiqué dans l'acidurie glutarique) au lieu du XLEU Maxamaid® (absence de leucine, indiqué dans l'acidurie isovalérique). L'enfant étant assez âgée (8 ans), et l'erreur ayant été décelée rapidement, aucune conséquence n'est à déplorer. Les conséquences potentielles étaient des carences en certains acides aminés et une décompensation de la pathologie de l'enfant par accumulation de leucine.



Figure 21: Boîtes de XLYS LOW TRY MAXAMAID® et XLEU MAXAMAID®

- Cette erreur s'inscrit dans un contexte de communication non sécurisée entre le prescripteur et l'auxiliaire de puériculture, avec une prescription incomplète (mentionnant exclusivement « Maxamaid ») et un étiquetage incomplet (ne mentionnant pas le produit utilisé pour la préparation).
- Une erreur de préparation d'un biberon pour nutrition entérale le 31 décembre 2017 : L'AP prépare un biberon pour un enfant de 2 ans atteint de leucinose avec un mélange d'acides aminés pour enfant intolérant aux protéines du lait de vache au lieu d'un mélange d'acides aminés pour leucinose MSUD secunda (pauvre en leucine, isoleucine, valine). L'enfant a décompensé sa leucinose et a été transféré au CHU de Tours, dans l'éventualité d'une hémofiltration. Une analyse de cause de l'incident a été réalisée avec la totalité de l'équipe présente lors de l'incident (médecins, cadres, puéricultrice, auxiliaire de puériculture).

Ces deux erreurs sont des erreurs de produit.

a) Déroulé de l'incident du 31 décembre 2017

Contexte

L'enfant arrive aux urgences pédiatriques le 31 décembre 2017 vers 17h avec ses parents pour un pic de fièvre à 40.5°C. L'enfant a eu une consultation chez le médecin traitant ce matin-là pour fièvre persistante depuis 2 jours. L'enfant est atteint d'une leucinose ; devant cette fièvre, les parents ont mis en place depuis 2 jours le régime de semi-urgence prévu dans un contexte infectieux (nutrition avec 50% seulement des apports en protéines habituels).

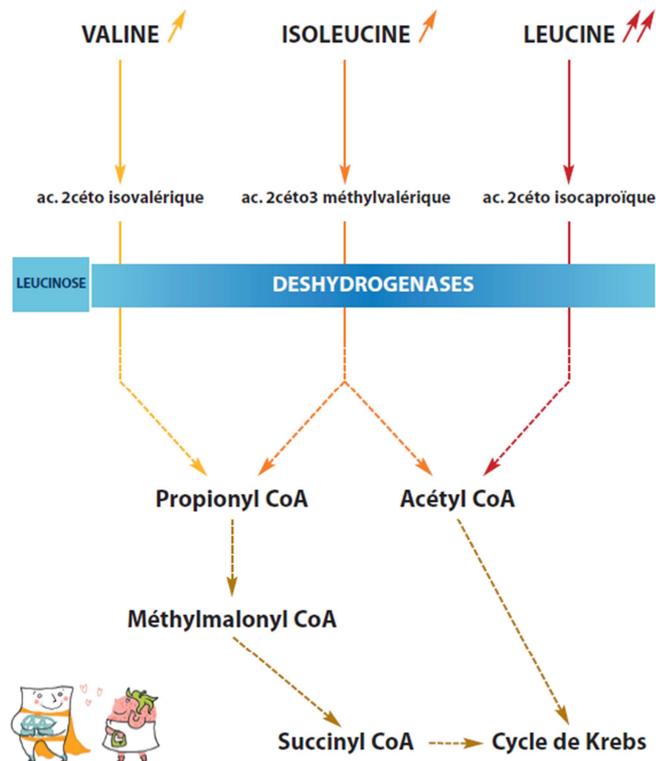


Figure 22 : Schéma métabolique des Acides Aminés ramifiés et impact de la leucine(77)

Les urgences ont une forte activité ce dimanche 31 décembre, ce qui est habituel à cette période de l'année.

L'enfant est vu par l'interne de garde qui, selon le protocole de prise en charge d'un enfant présentant une maladie métabolique aux urgences (disponible sur le logiciel de prescription), réalise une bandelette urinaire. Cette bandelette révèle une cétonurie positive à une croix. Le protocole prévoit alors de passer l'enfant en régime d'urgence soit une nutrition entérale par sonde nasogastrique sans protéines mais avec une supplémentation en acides aminés par du MSUD secunda[®] (mélange d'acides aminés pour enfants atteints de leucine). La seconde option, si vomissements ou impossibilité de réaliser la nutrition entérale, est la pose d'un cathéter central avec une nutrition parentérale spécifique impossible à réaliser sur voie veineuse périphérique car hyperosmolaire et de grand volume.

Le médecin des urgences trouve le protocole de prise en charge des enfants atteints de maladies métaboliques en urgence mais ne connaît pas les quantités exactes à préparer pour l'enfant. La « recette » exacte est finalement trouvée mais le protocole est daté de novembre 2016.

Prescription

Le médecin des urgences n'étant pas spécialiste de ces maladies demande un avis à l'astreinte métabolique de l'hôpital Necker de Paris. L'astreinte conseille la pose d'un cathéter central au vu de la complexité de la réalisation du biberon de nutrition entérale alors que l'UDP est fermée. La possibilité de réaliser la pose d'un cathéter central est discutée avec le médecin réanimateur de garde qui est débordé et ne peut pas réaliser cette prise en charge dans les temps. De plus, les parents s'opposent à la pose de ce cathéter. Il est donc décidé de préparer le biberon de nutrition entérale selon le protocole de 2016.

Préparation et administration

Le dimanche, l'UDP est fermée, la préparation ne peut donc pas être effectuée par le personnel habituel formé. Les AP des différents services de pédiatrie sont amenées à préparer des biberons le soir ou le week-end, en dehors des horaires d'ouverture de l'UDP, à une fréquence d'environ une fois par semaine. Elles connaissent les locaux et sont formées à leur arrivée au CHU par la cadre de l'UDP à l'habillage, ainsi qu'aux règles d'hygiène à respecter dans la zone de préparation.

Il est à souligner que les préparations effectuées en dehors des horaires d'ouverture de l'UDP par les AP sont rarement des préparations pour enfants atteints de maladies métaboliques, mais plus souvent des préparations de laits épaissis anti régurgitations ou de laits pour enfants intolérants aux protéines du lait de vache.

Il n'y a qu'une seule AP aux urgences pédiatriques (AP1) le soir. Avant d'aller à l'UDP, elle demande à ce que soient récupérées à la pharmacie la Valine et la

Leucine en gélules comprises dans le protocole de nutrition de l'enfant. En effet, elle a le souvenir que ces produits ne sont pas toujours disponibles en UDP. L'interne de pharmacie est alors sollicité par la mère de l'enfant qui se présente en rétrocession pour récupérer ces gélules avec une ancienne ordonnance pour la Valine, et une ordonnance réalisée par l'interne des urgences pour la Leucine. L'interne en pharmacie dispense les traitements pour 1 mois alors que le patient est hospitalisé ; ces traitements ne seront pas utilisés pour la préparation des biberons car l'AP1 a finalement trouvé de la Leucine et de la Valine à L'UDP.

A l'UDP, l'AP1 ne trouve pas de MSUD secunda[®] (intitulé « mélange d'acide aminés : MSUD secunda[®] » sur le protocole) mais un « mélange d'acides aminés pour enfant intolérant aux protéines du lait de vache » PURAMINO[®]. Voyant « mélange d'acides aminés », elle sélectionne ce produit. Elle cherche ensuite le Duocal[®] et ne trouve que du Ketocal[®]. Elle doute sur l'équivalence des produits et appelle l'interne de pharmacie qui lui confirme que les produits ne sont pas équivalents. L'AP1 trouve finalement du Duocal[®].

En possession de tous les produits, l'AP1 effectue la préparation de 1020ml soit 6 biberons (pour 24h) sans rencontrer de difficultés. Les biberons sont étiquetés avec l'étiquette patient et l'AP1 trace ensuite tout ce qu'elle a fait sur le cahier prévu à cet effet.

Les biberons sont descendus dans une glacière puis mis au réfrigérateur. La sonde est posée dans la foulée et l'alimentation entérale commence avec un premier biberon posé vers 21h30 et l'enfant est transféré en neuropédiatrie.



Figure 23: Comparaison entre les boîtes de PURAMINO® et de MSUD Secunda®

Découverte de l'erreur

Le lundi 1^{er} janvier 2018, l'enfant est vu vers 14h par le médecin des urgences qui a 3 services à visiter et visite la neuropédiatrie en dernier. Une bandelette urinaire est réalisée montrant 3 croix de cétonurie. L'enfant dort mais le père explique que le matin il était bien et jouait dans le couloir.

Le médecin appelle Necker pour avis, au vu de la clinique, la cétonurie n'alarme pas le spécialiste parisien qui valide le protocole de nutrition.

Ce lundi, l'UDP est ouverte. L'organisation standard est que l'UDP récupère les prescriptions de biberons avant 10h. Dans le cas de l'enfant, le médecin a attendu de l'examiner pour prescrire la nutrition. Le protocole est renvoyé à l'UDP vers 12h. Habituellement l'UDP livre les préparations demandées avant 10 heures, mais ici le retard de prescription fait que ce sont les AP de neuropédiatrie qui doivent aller chercher les biberons préparés. Or, en neuropédiatrie le service est saturé. Les biberons sont récupérés et changés à 16h. En attendant, ce sont les biberons préparés la veille qui sont utilisés.

A 20h, lors de son passage, l'IDE se rend compte que le biberon posé à 16h n'est pas passé alors qu'il devait être terminé depuis 2 heures. Un dysfonctionnement de la pompe est supposé. La tubulure et le biberon sont

changés et l'IDE remarque un aspect différent entre les biberons du jour et de la veille.

A 21h30, l'enfant présente des vomissements, l'IDE se pose la question de l'alimentation, au vu de l'aspect différent des biberons. L'interne de garde est prévenu, il fait arrêter la nutrition pendant 1 heure et administrer un antiémétique. L'alimentation est reprise à 22h30 avec une bonne tolérance. L'enfant présente un nouvel épisode de vomissement à 5h du matin. L'interne de garde est prévenu et le senior de garde également qui examine l'enfant et trouve son état neurologique satisfaisant. La nutrition est de nouveau arrêtée et reprise à 6h30.

Le 2 janvier 2018, en neuropédiatrie, il y a beaucoup d'activité. A 10h, le neuropédiatre examine l'enfant qu'il ne trouve pas bien. En UDP, la diététicienne et la cadre de santé comparent les biberons mis de côté et constatent en effet un aspect en deux phases des biberons préparés le 31 décembre 2017 comparé à ceux du 1^{er} janvier 2018. De plus, la seule boîte de MSUD secunda[®] entamée à une date d'ouverture notée au 1^{er} janvier 2018. L'erreur de composition du biberon est suspectée, sans savoir exactement quel produit a été utilisé à la place du MSUD secunda[®].

Dans la matinée, le père de l'enfant appelle le médecin généticien qui suit son enfant ; celle-ci est alors en congés. Le médecin contacte son collègue de neuropédiatrie et ils décident de transférer l'enfant à Tours au cas où son état se dégraderait encore et nécessiterait une hémofiltration. Les biberons sont arrêtés, l'enfant est perfusé en voie veineuse périphérique avec du Smoflipid[®] et du G10% puis est transféré.

À Tours, des taux de leucine sont rendus. Le taux est normal le 31/12/17 au soir et très augmenté le 01/01/18. L'erreur de préparation des biberons est confirmée.

b) Analyse selon la méthode ORION

Pour mieux identifier les faits et les écarts, nous avons repris le déroulé de l'incident par la méthode ORION®.

La méthode ORION® est fondée sur l'expérience de l'aéronautique, qui a été un précurseur dans la gestion des risques, tant l'accident d'avion est perçu comme inacceptable, bien que la mortalité liée à ces accidents soit faible par rapport à celle liée aux erreurs médicales à l'hôpital (qui serait la troisième cause de décès dans les hôpitaux aux Etats-Unis(85)). C'est une méthode d'analyse systémique simple à apprendre mais néanmoins rigoureuse, divisée en six étapes : collecter les données, reconstituer la chronologie de l'événement, identifier les écarts, identifier les facteurs contributifs et les facteurs influents, proposer les actions à mettre en œuvre et leur suivi(86). Cette méthode est plus accessible lors du retour d'expérience pour les personnes non formées à la gestion des risques. Elle est synthétique et rapide à rédiger.

Les actions listées dans la colonne « actions correctives » seront détaillées de façon plus précise dans une autre partie.

| Date de l'EI: 31/12/2017 | | Erreur biberon leucinose | | | |
|--------------------------|---|--|---|--|----------------------|
| DATE HEURE | FAITS | ECARTS | FACTEURS CONTRIBUTIFS ET INFLUENTS | ACTIONS CORRECTIVES | RESPONSABLE |
| 31/12/17 | L'auxiliaire de puériculture prend un mélange d'acides aminés pour enfant intolérant aux protéines du lait de vache au lieu d'un mélange d'acides aminés pour enfant atteint de leucinose | Sélection du produit erroné | <ul style="list-style-type: none"> -Méconnaissance des produits - Situation inhabituelle, urgente - Travail le week-end (UDP fermée) -Charge de travail - Source de confusion dans l'étiquetage des produits | <ul style="list-style-type: none"> - Plaquette récapitulative des produits destinés aux maladies métaboliques - Cessions de formation sur les maladies métaboliques et les ADDFMS - Sécuriser les protocoles d'urgence (éviter les mentions portant à confusion) - Création d'un kit unique de nutrition en urgence pour toutes les maladies métaboliques - Instaurer un double contrôle lors de préparations complexes en biberonnerie | M.URBAN M. BARTH |
| 31/12/17 | La mère de l'enfant se présente en rétrocession alors que l'enfant est hospitalisé | L'interne en pharmacie délivre les produits en rétrocession alors que l'enfant est hospitalisé | <ul style="list-style-type: none"> - Méconnaissance des produits - Travail le week-end - Charge de travail | <ul style="list-style-type: none"> - Cessions de formation sur les maladies métaboliques et les ADDFMS | M.URBAN M. BARTH |
| 31/12/17 | L'enfant n'est pas pesé à son arrivée aux urgences pédiatriques | Non respect de la procédure | <ul style="list-style-type: none"> - Travail le week-end - Charge de travail | <ul style="list-style-type: none"> - Resensibilisation des équipes sur l'importance de la pesée à l'entrée des patients | Cadre Médecins |
| 01/01/18 | Les biberons préparés par l'auxiliaire de puériculture en dehors des horaires d'ouverture de la biberonnerie ne sont remplacés par des biberons préparés à l'UDP que le lendemain à 16h | Non respect de la procédure | <ul style="list-style-type: none"> - Charge de travail | <ul style="list-style-type: none"> - Faciliter l'accès aux protocoles d'urgence via l'informatisation | M.BARTH C.JOUAULT |

Figure 24: Analyse selon la méthode ORION®

c) Analyse selon la méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management)

La méthode ALARM est une méthode d'analyse développée en 1999 par un groupe coopératif de recherche composé du « Clinical Safety Research Unit » (Imperial College London) et de l'«Association of Litigation And Risk Management». Il s'agit d'un protocole reconnu et utilisé dans les systèmes de soins pour enquêter et analyser des incidents. L'objectif est, à partir de l'identification de la ou des causes immédiates d'un évènement, de rechercher les causes racines ou causes profondes ainsi que les facteurs contributifs à la survenue des erreurs, pour les corriger en installant des défenses ou barrières, afin de créer un environnement plus sûr. Cette méthode est recommandée par la HAS(87).

L'objectif de la méthode ALARM est donc d'identifier les défaillances survenues au cours d'une prise en charge afin de proposer des actions d'amélioration. C'est donc un objectif commun avec l'analyse ORION®.

Cependant, la méthode ALARM permet de mieux catégoriser les causes de l'EI que la méthode ORION®, et ainsi permet d'être exhaustif sur les causes à rechercher lors de l'analyse. Cette méthode se focalise plus sur les causes tandis que l'ORION® se focalise sur les écarts. Ainsi les deux méthodes nous semblent complémentaires et utiles à l'analyse approfondie de l'EI.

| |
|--|
| 1. Facteurs liés au patient |
| Leucinose = maladie orpheline |
| DADFMS = produits méconnus |
| Parents inquiets refusant la pose d'une voie centrale |
| 2. Facteurs liés aux tâches à accomplir |
| Mention portant à confusion dans le protocole : « mélange d'acides aminés » |
| Gestion des préparations de biberons pour enfants atteints de MHM par l'AS seule en dehors des horaires d'ouverture de la biberonnerie |
| Contexte d'urgence relative |
| 3. Facteur lié à l'individu (le ou les professionnels impliqués) |
| Méconnaissance des produits DADFMS |
| 4. Facteurs liés à l'équipe |
| Absence de double contrôle lors des préparations de biberons en dehors des horaires d'ouverture de la biberonnerie |
| 5. Facteurs liés à l'environnement de travail |
| Méconnaissance des locaux (existence d'une zone de réserve) |
| Impossibilité de poser une voie centrale car anesthésiste de garde surchargé |
| Médecin métabolicien en vacances: pas d'avis disponible |
| Charge de travail importante et jour férié |
| 6. Facteurs liés à l'organisation et au management |
| Absence de perception du risque : préparation pour nutrition entérale pour enfant fragile |
| 7. Facteurs liés au contexte institutionnel |
| Aucun |

Figure 25: Analyse selon la méthode ALARM

d) Bilan des causes

En utilisant la grille d'analyse des causes du CHU d'Angers, nous obtenons le résumé des causes superficielles et profondes, évitables ou non ayant mené à cet incident (Tableau 5).

| | Causes immédiates | Evitables (EV) | Non EV |
|-----|--|-----------------------|---------------|
| C1 | Liées à un produit de santé C1-1 Défaut de connaissance C1-11 Source de confusion dans l'étiquetage | X | X |
| C2 | Liées à une procédure de soins (intervention, acte de soins) C2-5 Procédure incomplète et/ou non adaptée (qui prépare les biberons hors heures ouvrables de l'UDP ?) | X | |
| C3 | Liées à une erreur humaine : les personnes ont-elles fait ce qu'elles étaient supposées faire ? Connaissaient-elles ce qu'elles avaient à faire ? C3-34 ajout d'un constituant erroné ou oubli d'un constituant C3-47 Défaut de raisonnement (« mélange d'acide aminé ») | X X | |
| C4 | Liées à la supervision | | |
| | Causes profondes | | |
| C5 | Liées à l'organisation des activités, les responsabilités, étaient-elles explicitement définies ? C5-13 délégation d'un acte à risque élevé (?) | X | |
| C6 | Liées à la communication entre professionnels ou entre services, et entre les professionnels et le patient ou son entourage | | |
| C7 | Liées à la composition des équipes de soins: était-elle adéquate au moment des soins liés à la survenue de l'événement, en nombre et en compétence | | |
| C8 | Liées aux locaux, équipements, fournitures et produits de santé : étaient-ils appropriés à la réalisation des soins liés à la survenue de l'événement indésirable | | |
| C9 | Liées à un défaut de culture qualité ou sécurité C9-6 Absence de perception du risque | X | |
| C10 | Liées à la gestion des ressources humaines C10-12 glissement de tâches (responsabilité de la préparation ?) C10-32 travail le week end / jour férié | X X | |
| C11 | Liées à un défaut dans la politique de l'établissement | | |
| C12 | Liées au patient C12-2 Pathologie rare | X | |

Tableau 5: Causes de l'EI

2.3. Autres erreurs n'impliquant pas la PUI

Deux autres erreurs déclarées au sein du CHU nous semblaient intéressantes à citer bien qu'elles ne concernent pas des produits du monopole pharmaceutique.

2.3.1. Erreurs de patients lors de l'administration de lait maternel

Le lait maternel n'est pas une DADFMS, ni un produit pharmaceutique, mais 2 erreurs conduisant à l'inversion de l'administration du lait maternel d'une femme à un enfant qui n'est pas le sien ont été déclarées en 2017.

En effet, tout comme les biberons de lait infantile, les biberons de lait maternel ne sont pas étiquetés de façon optimale selon les recommandations de la HAS.

2.3.2. Erreur d'aliment

Pour faire patienter une enfant de 1 an atteinte d'acidurie méthylmalonique (atteinte du métabolisme des purines) qui attendait ses biberons, l'AP propose aux parents un petit pot à base de viande alors que cet enfant a un régime restrictif en acide méthylmalonique (très présent dans la viande).

Cette erreur est interceptée par les parents mais engendre une perte de confiance envers l'équipe prenant en charge leur enfant.

L'AP n'est pas formée sur ces pathologies rares très spécifiques et voulait bien faire en apportant à manger à l'enfant qui pleurait.

Nous retrouvons ici de nouveau un cas causé en partie par la méconnaissance des MHM et leur prise en charge nutritionnelle.

Incidents déclarés dans le dispositif national de Nutrivigilance et revue de la littérature

Afin d'avoir une vision plus globale des incidents concernant les DADFMS dans les MHM, nous avons sollicité la Nutrivigilance pour qu'elle nous transmette les déclarations recueillies au niveau national. Nous avons également effectué une revue de la littérature.

1. Nutrivigilance : définition

En juillet 2009, la loi HPST (Loi Hôpital Patient Santé Territoire) a confié à l'Anses la mise en place d'un système de Nutrivigilance afin de détecter et d'analyser les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation d'aliments destinés à une alimentation particulière (dont les DADFMS), de compléments alimentaires, d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...) et de nouveaux ingrédients ou aliments. Ce système est effectif depuis novembre 2009. Comparé aux autres vigilances sanitaires, la Nutrivigilance est d'installation plutôt récente.

Les professionnels de santé et les fabricants/distributeurs peuvent déclarer les effets indésirables observés *via* la télédéclaration, directement en ligne sur le site internet de l'Anses ou par téléchargement sur le site www.anses.fr d'un formulaire à remplir et à renvoyer à l'Anses.

Pour rappel, un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnés aux articles R.1211-29 et R.1211-30 du CSP (85). Ces effets indésirables ne doivent pas être confondus avec un évènement indésirable qui est un événement non souhaité, sur le circuit qui peut affecter la santé d'une personne(86). Par exemple, un saignement sous anticoagulants est un effet indésirable et une erreur d'administration (comme une erreur de produit) est un évènement indésirable.

Ces signalements préservent l’anonymat du patient et sont analysés par un comité d’experts constitué de médecins qui évaluent la probabilité d’un lien entre la consommation d’un produit et la survenue de l’effet indésirable (imputabilité). Les conclusions de ces analyses sont transmises aux autorités de tutelle et aux fabricants.

En fonction des effets constatés, du nombre de cas reçus et de leur probabilité d’être liés à la consommation d’un produit, l’Anses peut s’autosaisir afin de mener une évaluation des risques liés à la consommation de ces produits ou ingrédients. Ces évaluations donnent lieu à des avis scientifiques et des recommandations à destination des professionnels de santé et des consommateurs. Ils sont consultables sur le site internet de l’Anses et font l’objet de communication auprès du grand public(87).

Pour rappel, afin de bien resituer les différents circuits de déclarations et les différentes vigilances, les différentes vigilances sanitaires en fonction des produits concernés sont listées dans le Tableau 6 :

| Produit/Domaine | Vigilance | Institution responsable |
|--|---|-------------------------|
| Risque infectieux | Infectiovigilance (2001) | Santé Publique France |
| Nouveaux aliments et nouveaux ingrédients non traditionnels en Europe (ex: phytostérols) | Nutrivigilance (2010) | ANSES |
| Aliments ou boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (ex: compléments alimentaires) | | |
| Produits destinés à l'alimentation de populations particulières (ex: DADFMS) | | |
| Produits qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales réglementées | Toxicovigilance (1999) | |
| Médicaments | Pharmacovigilance (1984) | ANSM |
| Médicaments dérivés du sang | | |
| Gaz médicaux | | |
| Dispositifs médicaux | Matérovigilance (1996) | |
| Produits de tatouage | Vigilance des produits de tatouage (2008) | |
| Produits sanguins labiles | Hémovigilance (1994) | |
| Cosmétiques | Cosmétovigilance (2004) | |
| Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro | Réactovigilance (2004) | |
| Abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac | Addictovigilance (1999) | |
| Produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques | Biovigilance (2003) | |

Tableau 6: Les vigilances sanitaires

Suite à la mise en place en 2017 du portail unique de déclaration par le ministère de la santé(88), l'orientation de la déclaration en fonction du produit concerné (qui n'est pas toujours un produit de santé) est facilitée.

The screenshot displays three main categories of health events, each with a list of sub-categories and a search icon:

- Evènement indésirable associé à des soins** (Icon: Syringe)
 - Addictovigilance
 - AMP vigilance
 - Biovigilance
 - Défaut de qualité d'un médicament sans effet
 - Erreur médicamenteuse sans effet
 - Evénements indésirables graves associés aux soins - déclaration - 1ère partie ⓘ
 - Evénements indésirables graves associés aux soins - analyse des causes - 2ème partie ⓘ
 - Hémovigilance
 - Infection associée aux soins (IAS)
 - Matérovigilance
 - Pharmacovigilance
 - Pharmacovigilance vétérinaire
 - Radiovigilance
 - Réactovigilance
- Effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation** (Icon: Bottle)
 - Addictovigilance
 - Cosmétovigilance
 - Nutrivigilance
 - Toxicovigilance
 - Tatouage (vigilance sur les produits)
- Maladies nécessitant une intervention de l'autorité sanitaire et une surveillance continue** (Icon: Warning sign)
 - Maladies à déclaration obligatoire (MDO)

Figure 26 : Extrait du portail de signalement du ministère de la santé (signalement-sante.gouv.fr)

2. Bilan du dispositif de Nutrivigilance

L'Anses a publié deux bilans de son activité de Nutrivigilance : un sur 2010-2014 et un en 2016.

L'infographie du bilan 2010-2014 est disponible en **Annexe 3**.

Nous nous sommes ensuite intéressées au dernier bilan de la Nutrivigilance, publié en 2016(89).

Depuis la mise en place de son dispositif de Nutrivigilance et jusqu'au 31 décembre 2016, l'Anses a reçu 2 649 signalements d'effets indésirables. Malheureusement la majorité des cas déclarés (73%) est non recevable, principalement (59%) en raison de l'absence d'informations suffisantes (produit non identifié, dates de consommation inconnue...).

Plus de 35% des signalements sont transmis par les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance), 32,6% sont transmis par les industriels, 10% par les hôpitaux, 7% par les pharmacies d'officine et 5% par les médecins de ville.

Même si la Nutrivigilance concerne les quatre catégories de produits alimentaires que sont les compléments alimentaires, les aliments destinés à des alimentations particulières (dont font partie les DADFMS), les aliments enrichis, et les nouveaux aliments, elle collecte très majoritairement des cas impliquant des compléments alimentaires, à hauteur de 90,2% des cas jugés recevables. Ce chiffre s'explique probablement par la très large consommation de compléments alimentaires qui sont disponibles en libre accès. La population cible de ces compléments est la population générale, à la différence des DADFMS qui ciblent des populations spécifiques plus restreintes (ex : patients atteints de MHM). Ainsi les données collectées par l'Anses en Nutrivigilance concernent majoritairement les compléments alimentaires et peu de données sont exploitables en ce qui concerne les aliments destinés à des alimentations particulières dont les DADFMS.

L'Anses a rendu à ce jour 13 avis qui concernaient tous des compléments alimentaires. Aucun avis rendu ne concerne des aliments destinés à des alimentations particulières. Comme pour la plupart des vigilances, la Nutrivigilance est probablement sujette à une sous déclaration. Au vu du nombre de cas non recevables, les déclarations reçues sont insuffisamment documentées.

2.1. Cas déclarés concernant les DADFMS dans la base nationale

a) Bilan

Depuis le 13 novembre 2009 (création de la Nutrivigilance), 16 cas impliquant une DADFMS pour MHM ont été enregistrés dans la base de données nationale (données recueillies jusqu'au 31 octobre 2018).

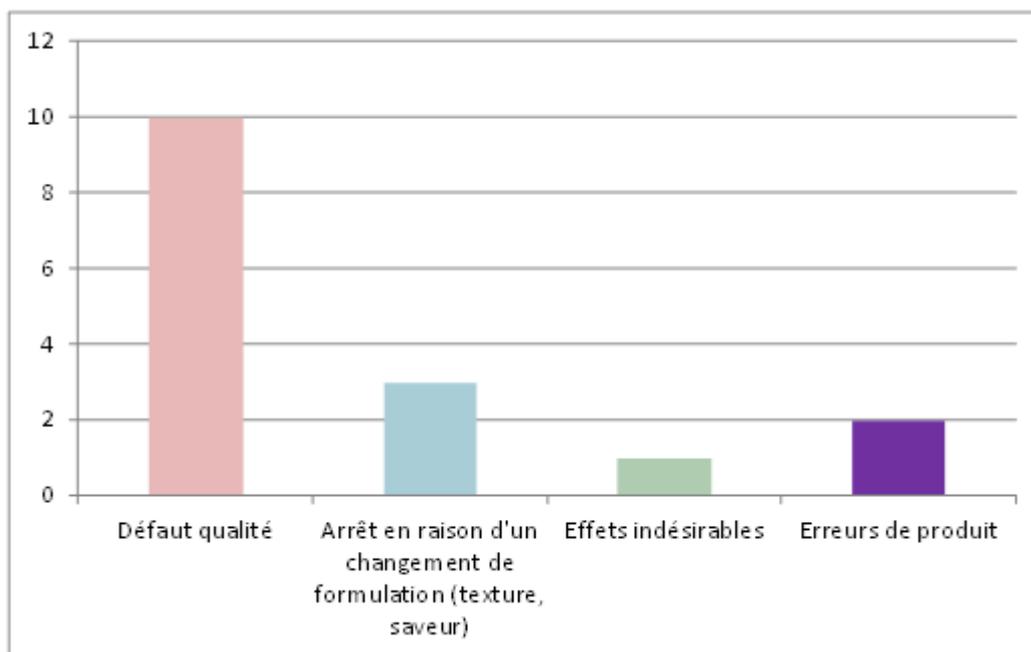


Figure 27: Déclarations enregistrées en Nutrivigilance pour les DADFMS dans les MHM

Il s'agit majoritairement de défauts de qualité (10 cas sur 16), avec comme conséquence majeure identifiée une diminution de l'observance. Ces cas sont enregistrés bien qu'ils n'entrent pas dans le champ de la Nutrivigilance car ce ne sont pas des effets indésirables (réactions nocives au produit). Une déclaration concerne un effet indésirable digestif mais n'a pas pu être analysée en termes d'imputabilité en raison d'une documentation insuffisante du cas.

Trois déclarations concernent un arrêt ou une inobservance du traitement en raison d'un changement de texture ou de saveur.

Deux déclarations concernent des erreurs de délivrance. Nous allons les analyser plus en détail.

b) Erreurs de délivrance

La première erreur déclarée (2015) est une décompensation de leucinose très probablement iatrogène due à une erreur de délivrance. Le patient (homme de 42 ans), a reçu HOM Secunda® au lieu du MSUD Secunda® habituel. Cet évènement indésirable est de sévérité 3, ce qui correspond à un évènement de gravité dite élevée. L'échelle de sévérité utilisée est spécifique à la Nutrivigilance et non publiée. Elle s'échelonne du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).



Figure 28: Comparaison entre HOM2 et MSUD2

Les boîtes des deux produits se ressemblent fortement (même nuance de couleur, dénomination proche) ; l'erreur n'a pas été détectée par le patient.

La seconde déclaration d'erreur de produit concerne une livraison erronée d'un carton qui contenait un panel de différentes briques de produits commercialisés par NUTRICIA. Parmi eux on retrouve KETOCAL® (indiqué dans les régimes cétogènes dans le cadre d'une épilepsie grave, rebelle et résistante aux traitements médicamenteux) qui n'est pas le traitement habituel cet adolescent de 16 ans, livré à la place de Sno-Pro® (lait

hypoprotidique indiqué dans les régimes hypoprotidiques dans le cadre des MHM du métabolisme des protéines). La mère du patient s'est rendu compte de l'erreur. Le patient n'a pas reçu son traitement, du fait du délai d'une nouvelle livraison. La conséquence pour le patient est une inobservance de son traitement. La pathologie exacte de ce patient n'est pas connue.



Figure 29 : Comparaison entre KetoCal et Sno-pro

Ici les deux packagings et les dénominations des produits ne se ressemblent pas. La mère du patient a ainsi pu détecter l'erreur.

3. Incidents retrouvés dans la littérature

Nous avons vu que les DADFMS classées « à risque » par les autorités compétentes le sont en raison du risque de carence qu'elles peuvent entraîner chez la population générale à laquelle elles ne sont pas destinées. Ce risque peut sembler faible. Mais nous en avons trouvé une illustration dans un cas clinique japonais, publié par l'équipe d'Erika Ogawa, décrivant une encéphalopathie hypoglycémique sévère chez un nourrisson suite à la prise de lait infantile hypoallergénique.

Au Japon, contrairement aux habitudes européennes, les laits infantiles hypoallergéniques ne sont pas obligatoirement enrichis en biotine (vitamine B8 qui joue un rôle de cofacteur dans de nombreuses voies métaboliques, que ce soit pour les acides aminés ou les acides gras) et en carnitine (molécule impliquée dans le métabolisme des acides gras). Ainsi plusieurs auteurs ont décrit des cas de déficits en biotine et en carnitine suite à une alimentation exclusive par laits hypoallergéniques(90,91), qui sont disponibles sans prescription médicale dans ce pays (tout comme c'est le cas en France).

Le cas décrit par l'équipe d'Erika Ogawa est celui d'une enfant de 7 mois nourrie depuis ses 2 semaines d'âge par un lait hypoallergénique pauvre en carnitine et en biotine, alors qu'aucun diagnostic d'allergie n'a été posé et qu'aucune consultation médicale n'a été demandée en ce sens. L'enfant présente une encéphalopathie hypoglycémique (confirmée par IRM et prélèvements biologiques) avec des taux sanguins diminués de biotine et de carnitine. Malgré la prise en charge en urgence, l'enfant est malheureusement décédée.

Cet exemple sombre illustre le risque de carence nutritionnelle associé aux produits destinés à des enfants présentant une pathologie spécifique, lorsqu'ils sont utilisés dans la population « saine ». Ce cas souligne également la nécessité pour les professionnels

de santé de connaître ces produits et de communiquer avec les parents autour des risques associés.

En France les DADFMS « à risque » sont soumises à prescription médicale, et nous comprenons aisément l'intérêt de cette barrière. La connaissance des produits et des pathologies par les parents est limitée et ainsi ils peuvent, en voulant bien faire, mettre en danger la vie de leur enfant.

Nous n'avons retrouvé aucun autre cas clinique impliquant les DADFMS, notamment aucun cas d'erreur d'administration entraînant une décompensation de MHM, dans la littérature. Nous interprétons cette absence de cas non pas comme une absence de risque, mais par l'insuffisance de signalement de ces erreurs et de ce fait une absence de publication.

Bilan

Au niveau local et au niveau national, nous constatons une sous déclaration des événements de Nutrivigilance. En raison de nombreux freins, les événements indésirables sont en général sujets à une sous déclaration (92); la Nutrivigilance, qui est une vigilance récente, peu connue des professionnels de santé, est sûrement encore plus touchée par cette problématique. Cela ne permet donc pas d'estimer la fréquence de survenue des incidents liés aux DADFMS et aux laits infantiles. Cependant, les actions d'amélioration identifiées lors de l'analyse des incidents s'imposent à nous comme des mesures barrières incontournables à mettre en œuvre rapidement.

Les rares déclarations souffrent de plus d'une documentation insuffisante. Les cas déclarés au CHU d'Angers étaient initialement peu documentés, et leur analyse par l'équipe gestion des risques de la pharmacie a été un vrai travail de limier.

Les deux incidents graves cités dans ce travail ont de ce fait été déclarés tardivement à l'ARS dans la rubrique Nutrivigilance.

Au niveau national, les défauts qualité ou les erreurs de dispensation sur les produits livrés directement au domicile des patients peuvent rapidement engendrer des défauts d'observance. Ceux-ci sont à risque de décompensation de certaines pathologies.

Il faut bien différencier les erreurs liées au produit (que sont les défaut qualité), des erreurs liées au circuit (par exemple une erreur de dispensation d'un DADFMS ou de préparation d'un biberon).

La Figure 30 dresse le bilan des défaillances observées sur le circuit des DADFMS via les déclarations au niveau local (CHU d'Angers) et au niveau national (Nutrivigilance).

DEFAILLANCES OBSERVEES DANS LE CIRCUIT DES DADFMS SOUS FORME DE LAITS

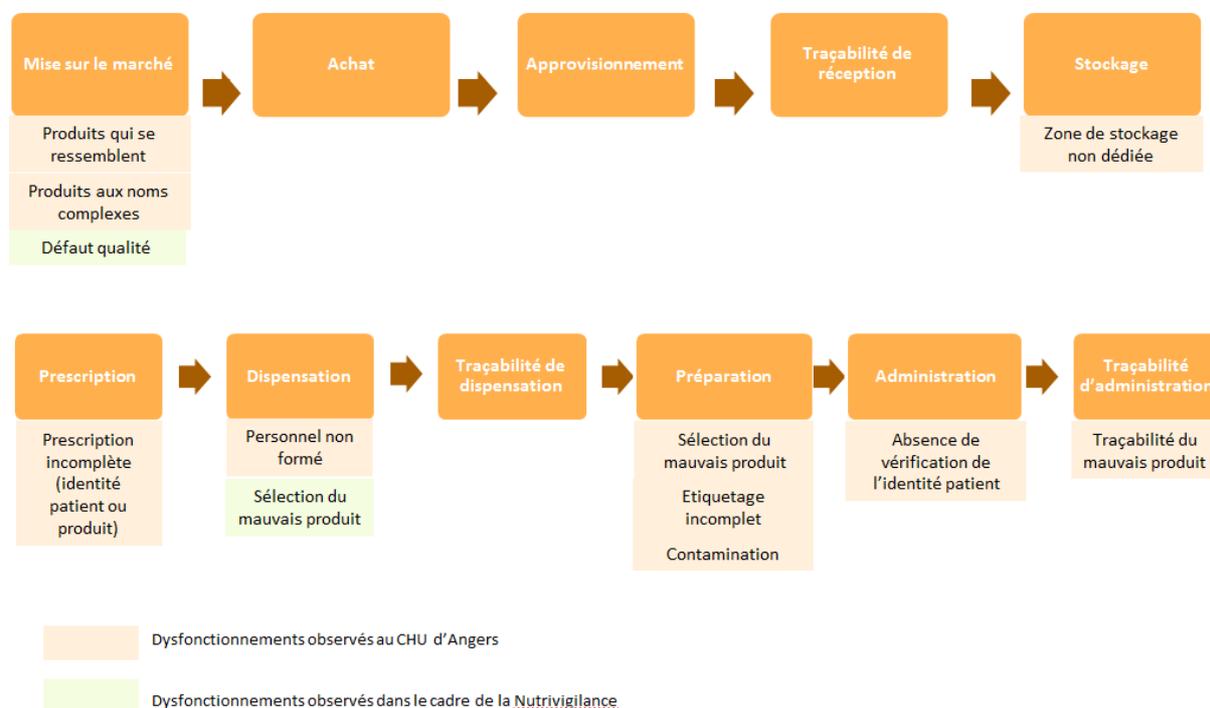


Figure 30: Défaillances observées dans le circuit des DADFMS sous forme de laits

Afin de visionner tous les risques liés au circuit des DADFMS, une approche d'analyse de risque *a priori* est plus appropriée. Ces démarches sont très lourdes et chronophages pour un sujet où il y a peu d'experts et où la perception du risque est faible. Avec l'approche *a posteriori*, via la déclaration, nous observons déjà des erreurs et des risques sur toutes les étapes du circuit, et cette approche permet grâce au retour d'expérience d'augmenter la perception des risques. Ces erreurs sont d'ailleurs proches de celles documentées pour les médicaments.

Ainsi, la déclaration nous informe des risques avérés d'erreurs et nous donne des pistes de travail et d'amélioration. Nous allons maintenant nous intéresser aux actions d'amélioration mises en place au CHU d'Angers pour sécuriser le circuit des DADFMS et des laits infantiles.

Actions mises en place et Perspectives

1. Préambule

Suite aux incidents décrits et à leurs analyses de causes, un plan d'action a été établi. Des actions ont été proposées à la PUI, à l'UDP et dans le service de soin. Nous ne les détaillerons pas plus par la suite pour nous intéresser aux actions menées au niveau de la pharmacie. L'ensemble du plan d'action est néanmoins présenté dans le Tableau 7.

| | Barrière (Ce qui doit être fait) | Actions de consolidation (comment le mettre en œuvre) | Responsable action | Réalisation au 01/03/2019 |
|---|--|---|--|--------------------------------------|
| 1 | Sécuriser l'accès aux locaux de l'UDP | Accès <i>via</i> la carte CPS | Cadre de santé UDP | Non réalisé |
| 2 | Faciliter l'accès aux protocoles d'urgence des enfants atteints de maladies métaboliques | Mettre à disposition le classeur contenant les protocoles dans le service des urgences pédiatriques | Médecin référent MHM | Partiellement réalisé |
| 3 | Faciliter l'accès aux protocoles d'urgence des enfants atteints de maladies métaboliques | Informatiser les protocoles dans le dossier patient | Médecin référent MHM | Partiellement réalisé |
| 4 | Sécuriser les protocoles d'urgence | Supprimer les mentions portant à confusion telles « mélange d'acides aminés » et ajouter une phrase concernant la validité du protocole : « valable jusqu'à la prochaine consultation » | Médecin référent MHM et diététicienne référente UDP | Réalisé |
| 5 | Faciliter et sécuriser la prise en charge en urgence des enfants atteints de maladies métaboliques | Créer un kit unique de nutrition d'urgence pour toutes maladies métaboliques confondues (afin de tenir 12 heures maximum jusqu'à ouverture de l'UDP) | Médecin référent MHM et diététicienne référente UDP | Non réalisé |
| 6 | Sécuriser la préparation des biberons complexes | Instaurer un double contrôle lors de la préparation | Cadre UDP | Non réalisé |
| 7 | Améliorer la connaissance des DADFMS | Réalisation d'une plaquette récapitulative des produits destinés aux maladies métaboliques | PUI | Réalisé |
| 8 | Améliorer la connaissance des maladies métaboliques et leur traitement | Cessions de formation (préparateurs en pharmacie, internes, auxiliaires de puériculture, infirmières...) | PUI et Médecin référent MHM | Partiellement réalisé |
| 9 | Redéfinir le circuit des laits infantiles au CHU | Responsabilités en fonction des étapes... | PUI, UDP, UPC | Réalisé |

Légende:

| | |
|---|-------------------------|
|  | Actions Biberonnerie |
|  | Actions Service de soin |
|  | Actions PUI |

Tableau 7: Les actions

Au niveau de la PUI, les actions à mener sont les suivantes :

- Circuit du lait infantile à l'hôpital : identifier les étapes et les responsabilités (acteurs et étapes nombreuses)
- Améliorer la connaissance des produits et des responsabilités

2. Connaissance des produits

2.1. Module de formation

Pour améliorer la connaissance des DADFMS, un module de formation a été créé par le médecin généticien en charge des patients atteints de MHM au CHU, en lien avec la pharmacie. Il a été complété du retour d'expérience sur un évènement indésirable grave.

Cette formation s'adresse à tous les acteurs du circuit clinique de ces produits : auxiliaires de puériculture, puéricultrices, médecins, pharmaciens, internes et préparateurs.

La formation aborde les thématiques suivantes et dure environ 45 minutes :

- Fondamentaux des MHM (introduction au métabolisme, rappel sur les lipides, glucides, protides)
- Introduction à la prise en charge nutritionnelle des MHM (notion de surcharge, de déficit enzymatique)
- Connaissance des DADFMS : exemples de produits, lecture des étiquetages, où trouver les informations clés
- Retour d'expérience sur un évènement indésirable grave

Un extrait de la formation est présenté en **Annexe 4**.

Cette formation permet également, en plus d'apporter des connaissances sur les MHM et les DADFMS, d'effectuer un retour d'expérience aux participants sur les incidents déclarés au CHU. Nous parlerons même ici de partage d'expérience qui est un outil

performant de la gestion des risques en équipe, mis en avant par la HAS en 2015(93). Ce partage d'expérience repose notamment sur le principe de résilience, souvent décrit en simulation en santé, qui est la capacité à faire face à une situation inhabituelle lorsque l'on a déjà vécu une situation semblable(94,95).

Deux séances ont été animées par le médecin généticien expert en MHM, avec pour public des internes, auxiliaires de puériculture et préparateurs en pharmacie, puis trois autres séances par la pharmacie (animé par un pharmacien), à destination des internes en pharmacie.

Cette formation est renouvelée chaque semestre au changement d'internes, proposée aux nouveaux préparateurs (notamment dans le cadre de la rétrocession), et aux nouvelles auxiliaires de puériculture. Ainsi, malgré le turn-over de personnel, tous les acteurs en poste sont formés sur les DADFMS, conformément aux BPPH, aux recommandations de l'ordre national des pharmaciens et aux exigences réglementaires concernant les biberonneries (principes HACCP).

Ces formations sont l'occasion de présenter le support réalisé par la pharmacie sur les DADFMS indiqués dans les MHM disponibles à la pharmacie du CHU d'Angers.

2.2. Livret sur les DADFMS utilisées dans les MHM

Afin d'améliorer la connaissance des produits utilisés dans les MHM en pédiatrie, nous avons réalisé un livret récapitulatif et explicatif sur les produits. Ce livret est destiné aux internes, aux médecins des services de pédiatrie, aux préparateurs en pharmacie (notamment dans le cadre de la rétrocession) et au personnel de la biberonnerie (puéricultrice et auxiliaires de puériculture).

Les informations disponibles dans le livret proviennent des sites des fournisseurs français de DADFMS pour MHM ainsi que du site Orphanet.

Le livret des DADFMS est structuré par pathologie (métabolisme des protéines, des lipides, des glucides), par tranche d'âge, par prévalence et par type de produit. Il

comprend les produits référencés au CHU d'Angers ainsi que leurs équivalents sur le marché.

Les premiers volets du livret permettent un rappel des définitions des DADFMS et des MHM, et mettent en avant le risque de confusion des produits, qui se ressemblent. Cette introduction est également l'occasion de rappeler les attitudes sécuritaires (notamment l'autocontrôle à voix haute), qui sont un moyen de prévenir ou de rattraper les erreurs.

En effet il est maintenant clairement établi par la HAS dans leur guide sur la culture sécurité que *« la cause des évènements indésirables qui surviennent chez les patients est rarement liée au manque de connaissance des professionnels; le plus souvent ces évènements indésirables sont le fait de défaut d'organisation, d'absence de vérification, d'insuffisances de la coordination ou de la communication, bref qu'ils sont liés à un manque de culture commune de sécurité »*(96).

Des outils pour avancer vers une meilleure culture de sécurité sont très utilisés dans des domaines comme l'aviation, le nucléaire ou la marine, mais peu connus des professionnels de santé, car non enseignés de façon systématique, alors que ceux-ci sont souvent faciles à utiliser et peu coûteux. Nombre de ces outils sont basés sur la communication et sont des compétences « non techniques », en opposition aux connaissances et compétences techniques pures du cœur de métier des soignants (compétences techniques de soin et connaissances scientifiques). Nous pouvons citer la checklist, outil utilisé maintenant au bloc opératoire, et trouvant son origine dans l'aviation.

Certains de ces outils peuvent être appelés « attitudes sécuritaires » et permettent facilement aux professionnels de sécuriser leur pratique en adoptant des comportements de sécurité au travail.

Par exemple, s'autocontrôler, en parlant à haute voix lors d'une préparation, d'un calcul ou d'une administration ou tâche complexe, permet de se concentrer en mobilisant deux sens (ouïe et vue), ainsi que la parole. Cette attitude évite également en partie les interruptions et aussi les distractions ; en effet, les collègues sont moins enclins à interrompre une personne en train de se parler.

D'autres attitudes sécuritaires à enseigner aux professionnels de santé, à l'occasion d'analyses de cause, ou de formations continues sont le « no go » et la « levée de doute ». Le principe de cette dernière est de se dire que si l'on a un doute, il faut qu'il profite au patient, et il faut aller jusqu'au bout pour lever ce doute (en demandant de l'aide notamment) avant d'effectuer la tâche en question qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour les patients. Nous pouvons également citer le « stop and go » ou la « minute d'arrêt » qui permettent de prendre quelques instants pour révéifier son travail à des étapes clés ou critiques de la prise en charge.

Ces attitudes sont nombreuses, nous ne les citerons pas toutes ici. Ce sont de bonnes habitudes ou comportements de travail à adopter, et elles constituent une barrière de sécurité, qui peut être l'ultime barrière lorsqu'une IDE se retrouve seule comme dernier rempart avant l'administration d'un médicament.

Le livret des DADFMS a été relu et validé par l'AGEPS et les utilisateurs en sont satisfaits. Il est disponible sur le site intranet du CHU et nous avons pour projet de le partager au niveau du centre de compétences Tours-Angers-Poitiers, mais également avec d'autres établissements, *via* une communication affichée en congrès, voire avec des pharmacies d'officines qui sont également concernées par certains produits.

Un extrait du livret est disponible en **Annexe 5**.

3. Connaissance des circuits et des responsabilités

Le CHU d'Angers possédant un service de néonatalogie, il se doit d'avoir également une biberonnerie. Selon la législation, la biberonnerie a pour mission la reconstitution de préparations lactées ou de produits nutritionnels spécifiques (dont certaines DADFMS) et leur délivrance 24h/24 et 7j/7. Nous présentons ci-dessous l'analyse fonctionnelle de l'activité de la biberonnerie :

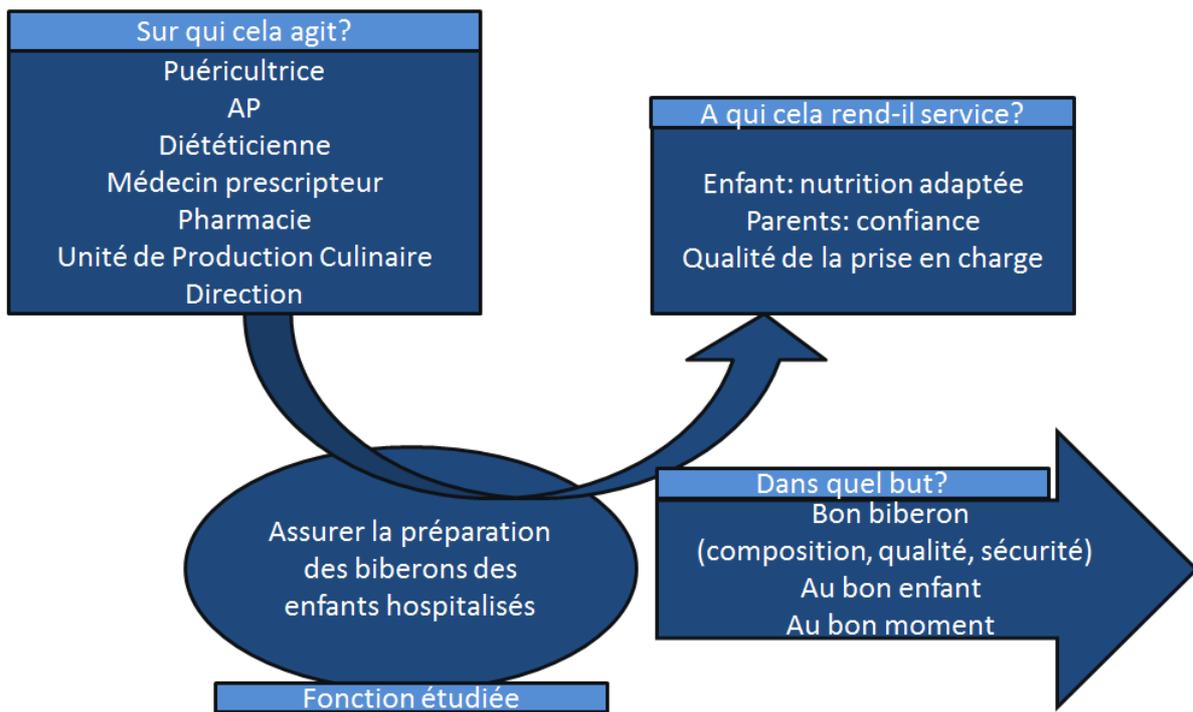


Figure 31 : Analyse fonctionnelle du processus biberonnerie (macroprocessus)

Un état des lieux a mis en évidence que la gestion des produits est faite par différents acteurs en fonction des produits.

Un groupe de travail pluridisciplinaire s'est constitué (DSEA, UDP, UPC et pharmacie) afin de clarifier la gestion de tous ces produits.

Les statuts des produits (médicament, aliment, monopole pharmaceutique ou non) ont servi de référentiel pour valider le périmètre des responsabilités.

L'état des lieux établi ainsi que les propositions de remaniement sont décrites dans le Tableau 8.

CIRCUITS DES LAITS EN DATE DU 19/10/18, AU CHU ANGERS

| | | Règles pharmaceutiques s'appliquent | | | Règles alimentaires s'appliquent | | Responsabilité sur les produits (vigilance réglementaire) | PROPOSITIONS validées |
|--------|---------------|-------------------------------------|---------|---------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|
| | | Achat | Appro | Traçabilité réception et dispensation | Préparation | Traçabilité préparation et administration | | |
| DADFMS | Laits non MMH | PUI | PUI | PUI | biberonnerie | biberonnerie | PUI | OK |
| | | DSEA | DSEA | UPC | biberonnerie | biberonnerie | PUI | DSEA garde achat jusqu'à fin marché (31/12/2020) |
| | | Parents | parents | parents | biberonnerie | biberonnerie | PUI | 1/ substitution systématique (avis medical ou diet) 2/ si refus, signature par les parents d'une décharge de responsabilité. |
| | CNO | DSEA | DSEA | UPC | UPC | UPC | PUI | établissement d'un contrat de délégation PUI → DSEA/UPC pour traçabilité de la réception et de la dispensation. À faire viser par ARS |
| | MMH | PUI | | | | | PUI | OK |
| NE | PUI | | | | | PUI | OK | |

* en attente de la publication de la liste prévue dans l'article L.5137-2 du CSP pour définir les ADDFMS à prescription médicale obligatoire

| | | | | | | | |
|-----------------|--------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----|
| lait non DADFMS | DSEA | DSEA | UPC | biberonnerie | biberonnerie | hors champ PUI | OK |
| | Parents | parents | parents | biberonnerie | biberonnerie | hors champ PUI | OK |
| | Fournisseurs | fournisseur | maternité biberonnerie | maternité biberonnerie | maternité biberonnerie | hors champ PUI | OK |

Tableau 8 : Synthèse récapitulative du circuit des laits AU CHU d'Angers

Pour déterminer les responsabilités en fonction des différentes étapes du circuit des produits du monopole pharmaceutique, celui-ci a été séparé en deux : les étapes pour lesquelles les règles « pharmaceutiques » s'appliquent, et celles pour lesquelles les règles « alimentaires » s'appliquent. Les règles « alimentaires » s'appliquent sur les étapes réalisées à la biberonnerie. Pour les autres, ce sont les règles pharmaceutiques qui s'appliquent.

Les propositions validées par le groupe de travail sont les suivantes :

- Pour les laits, même s'ils appartiennent au monopole pharmaceutique, la responsabilité et la gestion du circuit aux étapes de préparation, délivrance, administration et traçabilité d'administration est celle de la biberonnerie car à ce niveau du circuit, au vu de l'interprétation des textes réglementaires, ce sont les « règles alimentaires » qui s'appliquent. Pour les laits appartenant au monopole pharmaceutique (DADFMS), la PUI gère les étapes d'achat, approvisionnement, traçabilité de réception et de dispensation, où les « règles pharmaceutiques »

s'appliquent. Ces étapes sont gérées par la DSEA et l'UPC pour les laits non DADFMS qui n'appartiennent pas au monopole pharmaceutique.

- Pour les DADFMS qui ne sont pas préparées en biberonnerie car non inclus dans les « préparations lactées ou de produits nutritionnels spécifiques », la PUI gère toutes les étapes de circuit (exemple des produits de nutrition entérale).

Actuellement, les laits DADFMS non destinés aux MHM sont encore achetés par la DSEA. Le changement effectif d'acheteur se fera à la fin du marché actuel, en 2020.

Les responsabilités établies en fonction des différentes étapes du circuit pour les DADFMS laits infantiles sont décrites dans la Figure 32.

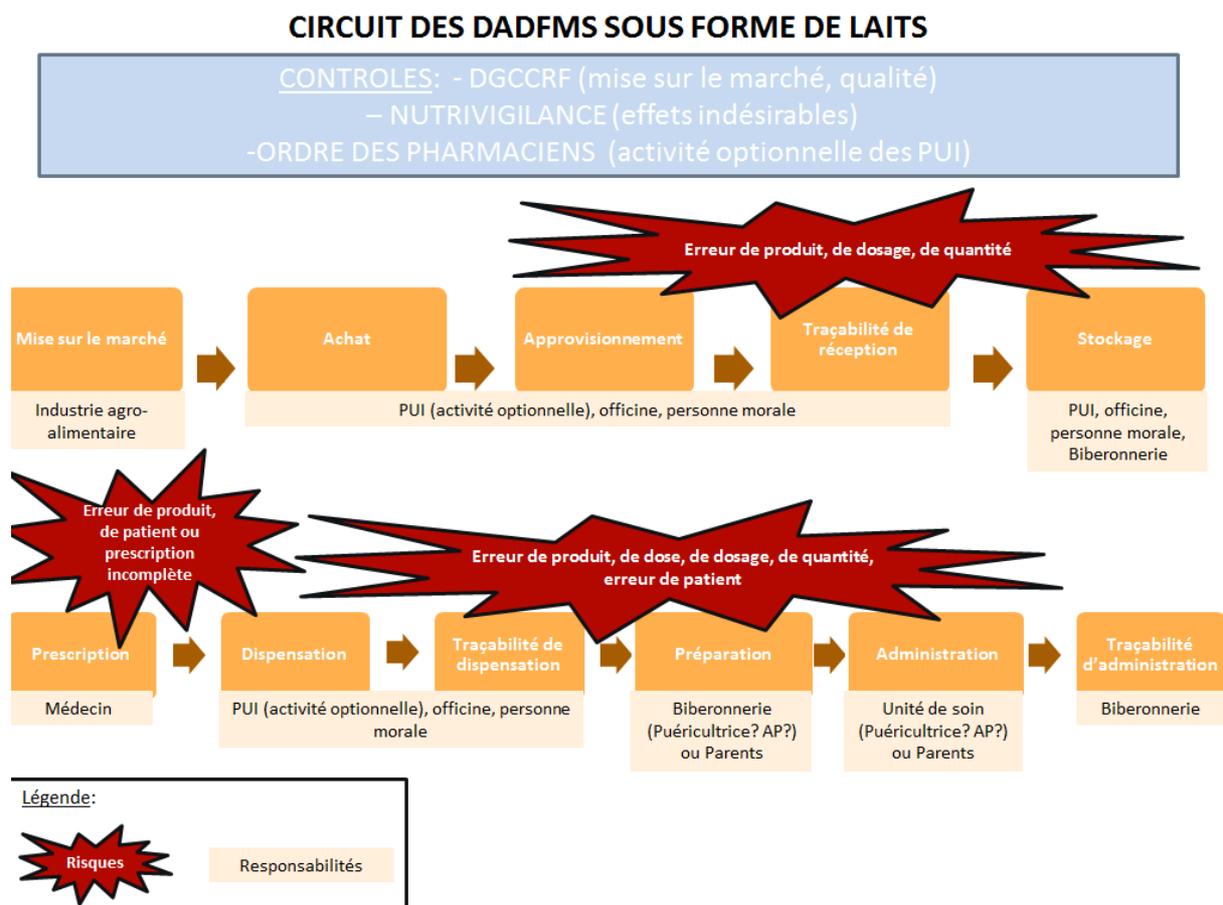


Figure 32 : Circuit des DADFMS à risque sous forme de lait : responsabilités, risques et contrôles

Pour les laits apportés par les parents lorsque leur enfant est hospitalisé, il est décidé par le groupe de travail d'effectuer une substitution systématique (sur avis médical ou diététicienne). Le CHU ne connaissant pas leurs conditions de stockage, il ne peut pas garantir la sécurité d'utilisation de laits apportés par les parents. Ceci est d'autant plus vrai lorsque ces boîtes sont entamées, pour des raisons de risque de contamination microbiologique. Une lettre d'information aux parents a été rédigée par le groupe de travail et validée par le service juridique.

En cas de refus de substitution du lait, les parents devront signer une décharge de responsabilité. L'information est consignée dans le dossier du patient et l'UDP doit contacter rapidement la pharmacie pour s'approvisionner en produit le cas échéant. Un logigramme a été établi afin de définir l'utilisation ou non de boîtes amenées par les parents en cas de substitution impossible (Figure 33).

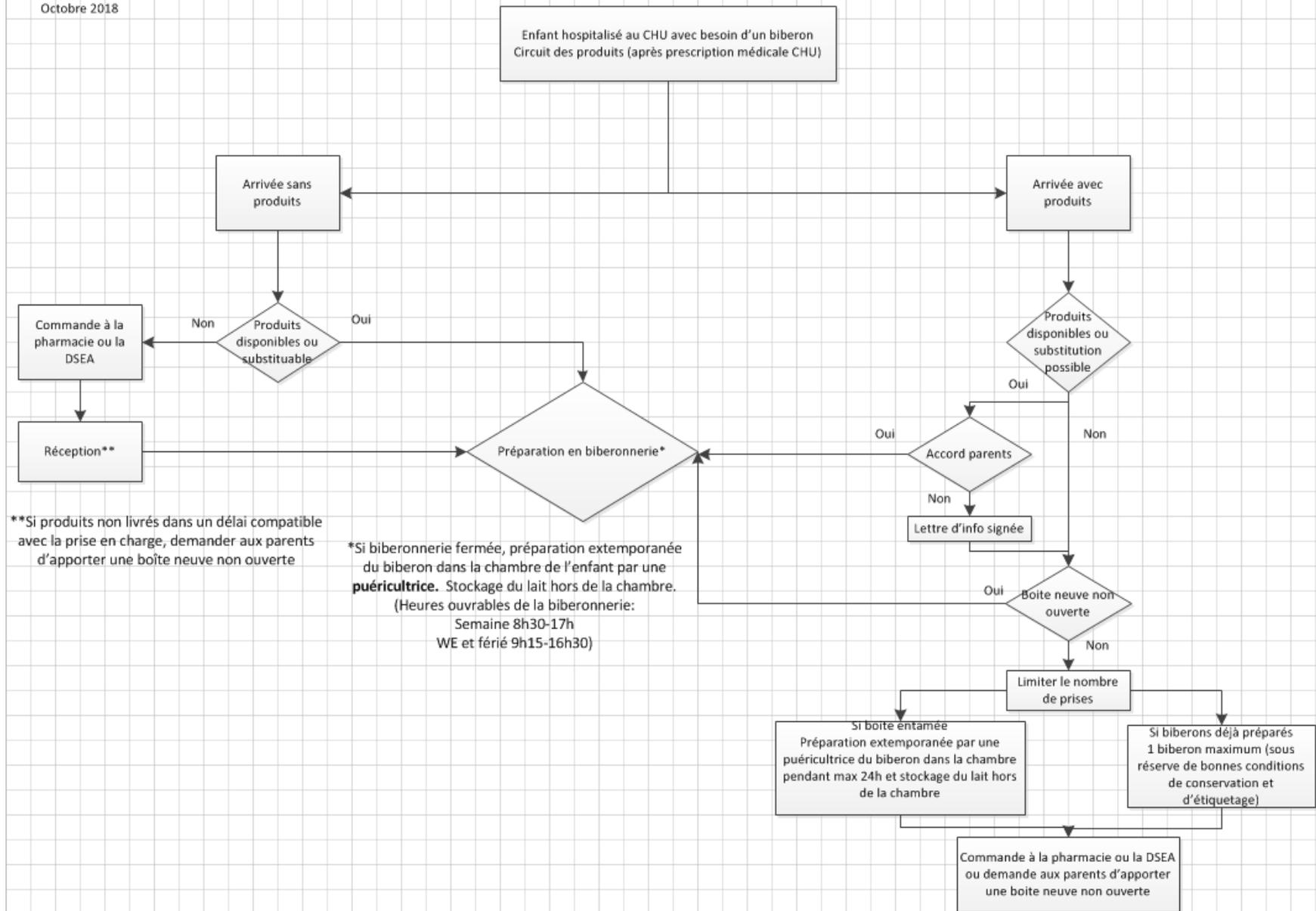


Figure 33: Logigramme sur la prise en charge alimentaire par lait en poudre des enfants hospitalisés

Il est important de ne pas négliger le rôle des parents dans l'interception de potentielles erreurs. En effet, ils sont souvent experts pour la pathologie de leur enfant et peuvent être une ultime barrière de récupération d'erreurs potentielles.

Pour les CNO, l'UPC étant habituée à gérer ces produits frontière avec l'alimentation, un contrat de délégation de la PUI vers l'UPC pour les étapes de traçabilité de la réception et de la dispensation sera établi et à faire viser par l'ARS. Cette décision se base en partie sur les données du travail sur la réglementation des DADFMS de S. Pigneret et al : « ...dans de nombreux établissements, les ADDFMS de CNO sont gérés directement par les services de diététique. Une intervention pharmaceutique ne nous semble pas présenter une valeur ajoutée importante pour ces ADDFMS d'autant que plusieurs inspections de la pharmacie considèrent que la gestion de ces produits ne relève pas des missions des PUI [...] en l'absence de réglementation explicite, on pourrait imaginer de formaliser, en accord avec les inspecteurs, une délégation de cette gestion par les PUI aux services de diététique formalisée par un « contrat de délégation » »(5).

Suite à la mise à révision du circuit, 8 références, concernant des laits infantiles, ont dû être stockées à la PUI, dans une zone de stockage identifiée « sensibles » (avec les antibiotiques à délivrance nominative et les médicaments dérivés du sang notamment).

| DENOMINATION | MODE DE GESTION |
|---|-----------------|
| Pré Guigoz Expert étape 1 sol buv flacon 200 mL | Stock |
| Pré Guigoz Expert étape 2 sol buv flacon 200 ML | Stock |
| Pré Guigoz Expert étape 1 sol buv minibib 70 ML | Stock |
| Pré Guigoz Expert étape 2 sol buv minibib 70 ML | Stock |
| Pregallia Expert pdre pour sol buv bte 400 g | Hors stock |
| Modilac Expert Riz 1er age pdre pr sol buv bte 800g | Hors stock |
| Gallia Expert AR 1er age pdre pour sol buv bte 800 g | Stock |
| Gallia Expert AR 2eme age pdre pour sol buv bte 800 g | Stock |

Tableau 9: Produits gérés par l'UPC à réattribuer à la PUI

Nous avons été récompensés de notre travail car le nouveau circuit a pu être mis à l'épreuve dès janvier 2018 lors du retrait de lot Modilac®/Sodilac® pour suspicion de contamination par des Salmonelles. Lors de cette injonction de la DGCCRF, le retrait a pu être effectué de façon

immédiate avec une collaboration entre les différents acteurs qui connaissent maintenant chacun leurs rôles.

Tous les lots concernés au niveau du CHU ont été retirés et un biberon en cours (nutrition entérale) a même été arrêté. Le reste de ce biberon a été mis en culture pour rechercher des Salmonelles. Cette recherche s'est avérée négative.

4. En résumé : ce que le Pharmacien doit savoir à chaque étape du circuit

En résumé, les DADFMS sont « d'autres produits pharmaceutiques », sous responsabilité du pharmacien. Leurs indications sont diverses, et impliquent des niveaux de risque différents (de l'eau gélifiée avec un niveau de risque faible, aux laits destinés aux enfants atteints de MHM avec un niveau de risque élevé). Leur dispensation est une activité optionnelle des PUI. Le Tableau 10 présente les notions principales à connaître pour le pharmacien référent DADFMS.

| Etape | A savoir |
|---------------------|--|
| Achats | Demander dans le cahier des charges l'accord d'enregistrement/ de mise sur le marché, la revue de l'étiquetage tous les 5 ans, les mentions de l'étiquetage, la composition nutritionnelle (obligatoire) |
| Approvisionnement | Peut être vu avec l'AGEPS, notamment pour livraison directe au patient |
| Stockage | Locaux dédiés |
| Dispensation | Attention aux sound-like/look-alike |
| Préparation | Biberonnerie |
| Contrôles | Risque de contamination important |
| Traçabilité | S'assurer de pouvoir effectuer les éventuels retraits de lot, en lien avec l'UPC |
| Incidents | A déclarer en Nutrivigilance (ANSES) |
| Gestion des alertes | A définir en lien avec la biberonnerie et l'UPC |
| Personnel impliqué | Formation spécifique |

Tableau 10: Ce que le pharmacien référent doit savoir à chaque étape du circuit

Les informations sur les différents produits peuvent être demandées aux fournisseurs. Thériaque® propose dans sa version intranet une base de données des produits diététiques avec leur monographie. Pour l'instant cette base ne comprend que les DADFMS commercialisées par l'AP-HP.



Figure 34: Exemple de monographie Thériaque

5. Discussion et perspectives

La sécurisation du circuit se poursuit via différents axes. Les formations sur les DADFMS doivent être poursuivies, notamment à chaque changement d'interne (deux fois par an). Suite aux différents retraits de lot, un groupe de travail pluridisciplinaire a été créé pour harmoniser le circuit de diffusion et de gestion des alertes entre les différents acteurs que nous avons présentés ; leur travail se poursuit, notamment par la rédaction d'une liste des exhaustive mise à jour régulièrement des produits gérés par l'UPC, l'UDP et la PUI.

Une réflexion est également à prévoir afin d'augmenter les déclarations auprès des vigilances dédiées, en faisant connaître la Nutrivigilance. Des publications de cas pourront être envisagées pour sensibiliser les professionnels sur les erreurs et les événements indésirables sur le circuit des produits de santé.

Des barrières ont été mises en place pour sécuriser le circuit des DADFMS, mais de façon plus globale, il serait intéressant dans le cadre de la gestion des risques de travailler sur les facteurs humains. En effet, 80% des EIAS sont en partie causés par les facteurs humains (80% d'erreurs de routine et 20% d'erreurs de connaissance)(97). Des formations sur cette thématique pourraient être envisagées, ainsi que la valorisation de travail en équipe et du partage d'expérience, sur lesquels travaille la HAS(98).

Conclusion

Ce travail met en lumière la grande variabilité de produits et de risques associés pour les DADFMS qui, pour la partie laits infantiles, vont des épaississant à des mélange d'acides aminés pour des pathologies rares telles les MHM.

Nous constatons la difficulté de classer ces produits du monopole pharmaceutique qui ne sont pas des médicaments ou des dispositifs médicaux. Egalement, la frontière entre aliment et produit de santé peut être floue et n'est pas sans rappeler une citation connue d'Hippocrate et qui selon les versions est « *l'aliment est (ou n'est pas) ton médicament* »... Phrase qu'il n'aurait finalement jamais prononcé(99) !

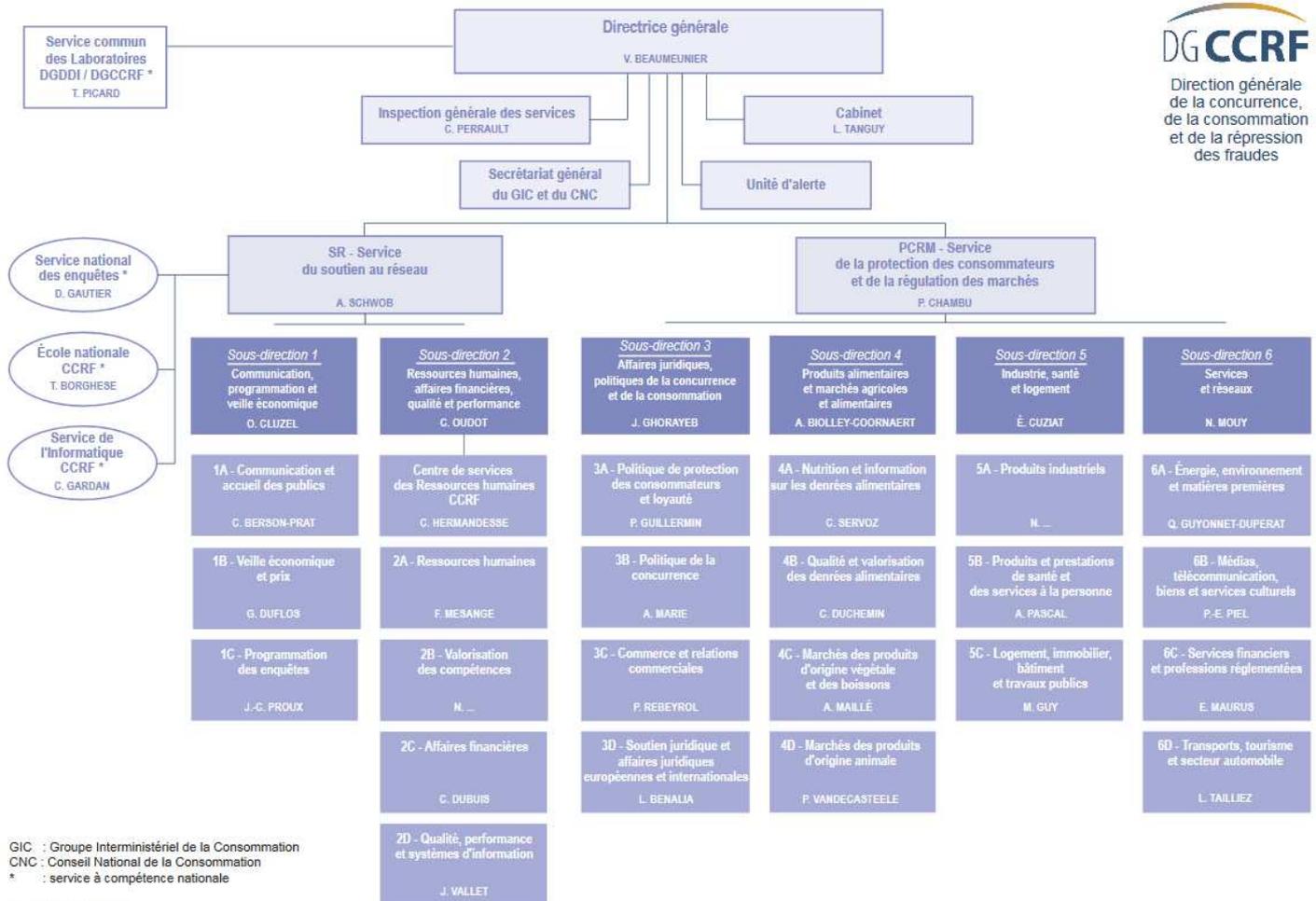
Malgré la fréquence faible d'utilisation de ces produits méconnus, le pharmacien en est responsable et nous avons démontré que les risques d'erreurs associés sont souvent proches de ceux retrouvés pour les médicaments.

La gestion des risques liés au circuit des DADFMS à l'hôpital passe par une redéfinition des acteurs et des responsabilités qui est forcément pluri-professionnelle et implique de nombreux services de l'hôpital (biberonnerie, UPC, PUI...). Le partage d'expérience et la formation sont des outils essentiels pour sensibiliser les acteurs de terrain aux risques.

En plus des actions déjà menées *via* ce travail, d'autres axes d'amélioration sont envisageables, en particulier sur l'étiquetage des biberons préparés. Ce travail devra être mené conjointement avec la biberonnerie mais pourrait s'inscrire dans une démarche institutionnelle sur l'étiquetage des préparations, notamment dans le cadre de la certification HAS V2020.

Nous espérons que ce travail et les outils proposés pourront être partagés de façon plus large. En attendant, nous avons l'espoir d'avoir au moins aidé nos lecteurs à mieux connaître les DADFMS, de les avoir sensibilisés aux risques en santé et de les avoir convaincus de l'intérêt du travail mené.

Annexe 1 : Organigramme DGCCRF



22 janvier 2019

Annexe 2 : Récapitulatif des retraits de lot successifs Lactalis

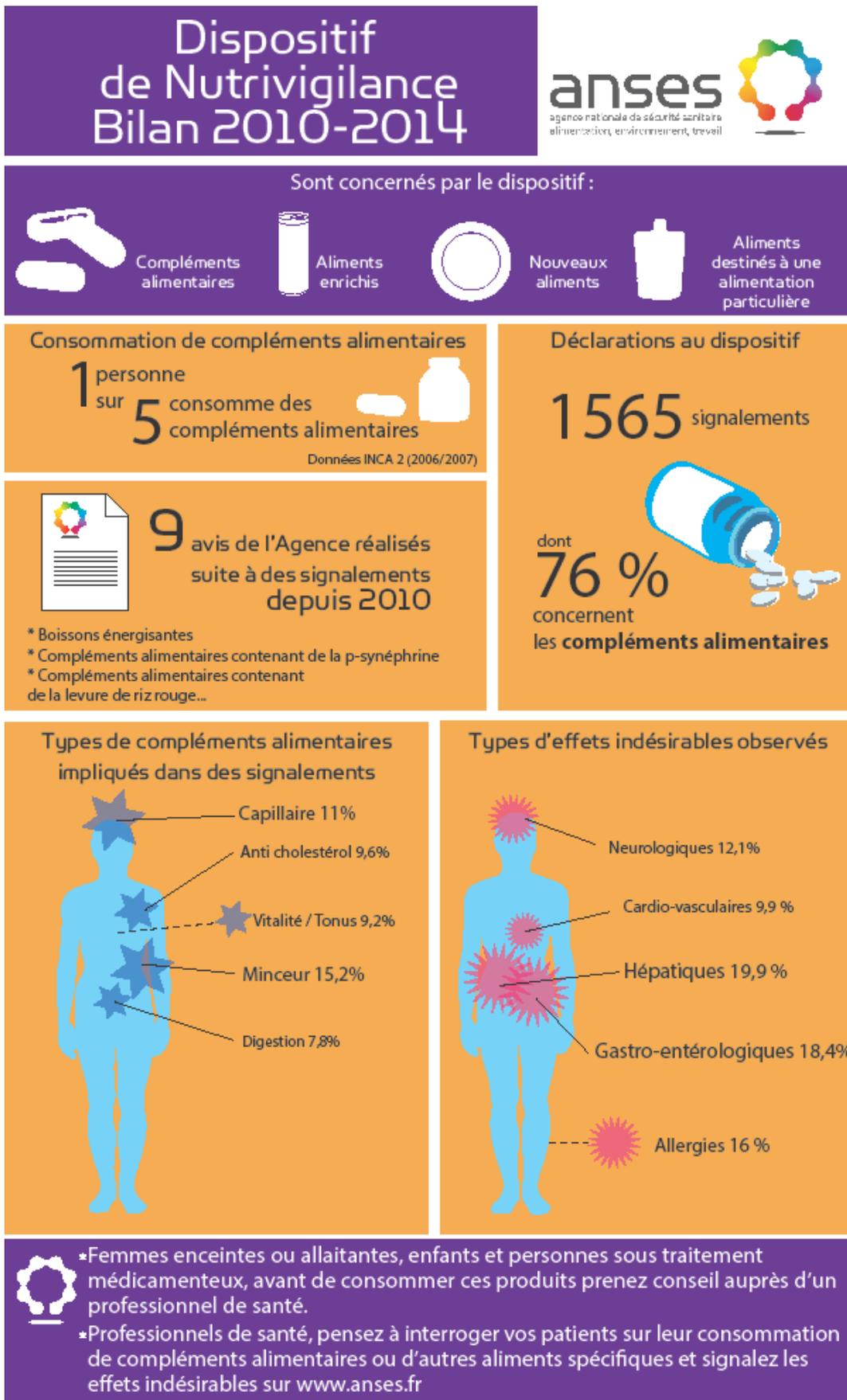
Pharmacie CHU Angers 24/01/2018

Bilan Retrait Lactalis

ND/MU

| Date Alerte | Source | Produit | Résultat | Action |
|---|--|--|--|--|
| 02/12/2017 | Communiqués de presse de Agnès Buzyn/Ministère de la santé 02/12/17 Alerte DGS 2017-REC-09 02/12/17 | Lait Pepti Junior sans lactose, 1er âge 460g LOT 17C0012512 - DLUD 14/09/2018 LOT 17C0012856 - DLUD 01/12/2018 LOT 17C0013179 - DLUD 01/02/2019 | Concerné pour le Lait PEPTI JUNIOR sans lactose 1er âge 460g Lot 17C0012856 préemption 01/12/2018 | Retrait 03/12/18 de 12 boîtes (5 UDP, 7 pharmacie) Diffusion le 4/12/17 Alerte MED2017-085 Terminé |
| | | Lait PICOT SL sans lactose, 1er âge 350g LOT 17C0012944 - DLUD 15/02/2019 LOT 17C0012877 - DLUD 01/06/2019 LOT 17C0013216 - DLUD 18/09/2019 LOT 17C0013549 - DLUD 29/09/2019 | UPC DSEA Non concerné | Terminé |
| | | Lait MILUMEL, Bio 1er âge 900g, sans huile de palme LOT 17C0012592 - Date de durabilité minimale : 03/04/2018 LOT 17C0012945 - Date de durabilité minimale : 22/05/2018 LOT 17C0012948 - Date de durabilité minimale : 26/08/2018 LOT 17C0012960 - Date de durabilité minimale : 12/09/2018 LOT 17C0013084 - Date de durabilité minimale : 13/10/2018 | UPC DSEA Non concerné | Terminé |
| 10/12/2017 | Message rapide d'alerte sanitaire Mers n°2017_28 reçu le 10/12/17 Communiqué de Presse DGS 10/12/17 | Extension aux produits fabriqués depuis 15/02/17 dans l'une des tours de séchage de l'usine de Craon (= 620 lots) | -PEPTI JUNIOR sans lactose 1er âge 460g Lot 17C0013299 (exp 22/02/2019) - UPC DSEA réponse P.MADJOT-Non concerné | Retrait 11/12/17 6 boîtes (2 dispensées à l'UDP et 4 en stock pharmacie). Lots précédents prélevés avant Octobre 2017 Diffusion Alerte MED2017-087 le 11/12/2017 et inactivation produit PEPTI JUNIOR sans lactose Terminé |
| 21/12/2017 (appel de la totalité des lots fabriqués ou conditionnés dans l'usine de Craon depuis le 15/02/2017 = 720 lots supplémentaires) | Communiqué de Presse Lactalis relayé par l'ordre des Pharmaciens 21/12/17 Communiqué de presse DGCCRF du 21/12/17 Alerte MINSANTECORIUS n° 2017-90 reçue le 22/12/17 | Laits infantiles à marque PICOT (comprend Pepti Junior) | -Non concerné Pharmacie déjà traité 10/12/2017 - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Alerte MED 2017-093 diffusée le 22/12/2017 Terminé |
| | | Laits infantiles à marque MILUMEL | Supplétine en échantillon pour appel d'offre reçue le 27/07/17 (x2) et le 31/07/17 (x1) détruit dans l'été car échantillon non demandés dans l'appel d'offre | Vérification physique dans l'échantillonnage et à l'UDP -> lots non présents Alerte MED 2017-093 diffusée le 22/12/2017 Terminé |
| | | Céréales infantiles à marque PICOT | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Alerte MED 2017-093 diffusée le 22/12/2017 Terminé |
| | | Soluté de réhydratation orale PICOLITE | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Alerte MED 2017-093 diffusée le 22/12/2017 Terminé |
| | | Maltodextrine DELICAL | -Non concerné Pharmacie (achat Maltodextrine qu'en matière première à COOPER) - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Alerte MED 2017-093 diffusée le 22/12/2017 Terminé |
| 13/01/2018 (Rappel de l'ensemble des produits fabriqués dans l'usine de Craon sans considération de date soit 44 références en plus) | Message rapide d'alerte sanitaire Mers n°2018_01 reçu le 11/01/17 Fax ordre des pharmaciens (alerte CNOP-INFO-180113-01) reçu le 13/01/18 Courrier Direction générale Lactalis daté du 13/01/18 reçu 16/01/18 Service qualité Lactalis, relayé par direction d'établissement (16/01/18) | Laits infantiles à marque PICOT | - Concerné Pharmacie par lots PICOT PEPTI JUNIOR 1ER AGE 460g déjà traité 10/12/2017 - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Laits infantiles à marque MILUMEL | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: non concerné réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Céréales infantiles à marque PICOT | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Soluté de réhydratation orale PICOLITE | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Maltodextrine DELICAL | -Non concerné Pharmacie (achat Maltodextrine qu'en matière première à COOPER) - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Acides Aminés No VIL et No PHENYL TAJANIS | -Non concerné Pharmacie - UPC DSEA: réponse G.MADIC 17/01/2018 | Terminé |
| | | Supplétine MILUMEL | Déjà traité et détruits Pharmacie été 2017 | Terminé |
| <p>NE SONT PAS CONCERNES PAR LE RETRAIT (car non fabriqués à l'usine de Craon)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céréales infantiles à marque PICOT PEPTI-JUNIOR - Crèmes dessert à marque PICOT PEPTI-JUNIOR - Boudoirs à marque PICOT PEPTI-JUNIOR - Mes 1er bécuits à marque PICOT - Boudoirs à marque PICOT - Biscuits aux plantes à marque PICOT - Tisane à marque PICOT MAMAN - Complément vitalité allaitement à marque PICOT MAMAN - Jus de fruits à marque PICOT - Magic Mix à marque PICOT - Supplément nutritionnel SUPPLETINE - Laits infantiles liquides MILUMEL (nouvettes, format litre) | | <p>- UPC: aucun produit référencé</p> <p>- Pharmacie: uniquement Magic Mix référencé</p> | | |

Annexe 3 : Bilan 2010-2014 Nutrivigilance



Annexe 5 : Extrait du livret DADFMS

| PATHOLOGIES DU METABOLISME DES PROTEINES | | | | | | |
|--|---|------------|---|---|--|--|
| | 0-1 an | | 1-8 ans | | ≥ 8 ans | |
| <p>LEUCINOSE = MSUD <i>Maladie du sirop d'érable</i></p> <p><u>Régime sans :</u> -Leucine -Isoleucine -Valine</p> <p>(1 à 9 naissances sur 1 000 000)</p> | <p>-MSUD ANAMIX infant</p>  | - no V.I.L | <p>-MSUD MAXAMAID</p>  | <p>-MSUD MAXAMUM</p>  | <p>MSUD_2 Secunda</p>  |  |
| | | | MSUD ANAMIX JUNIOR | |  | |
| <p>ACIDURIE GLUTARIQUE</p> <p><u>Régime sans :</u> -Lysine -Tryptophane</p> <p>(1 à 9 sur 1 000 000 naissances)</p> | <p>-GA1 ANAMIX infant</p>  | | <p>XYLS, LOW TRY MAXAMAID</p>  | | <p>-XLYS-LOW TRY MAXAMUM</p>  | |
| <p>PHENYLACETONURIE = PKU</p> <p><u>Régime sans :</u> -Phénylalanine</p> <p>(1 sur 10 000 naissances)</p> | <p>-PKU ANAMIX infant</p>  | -no Phényl | <p>-PKU 2 mix</p>  | <p>-Phenyl Free 1</p>  | <p>-XP MAXAMUM</p>  | <p>- PhenylFree 2</p>  |
| | <p>- Phenyl Free 1</p>  | | <p>PKU ANAMIX JUNIOR</p>  | | <p>Gamme PLHEXY</p>  | |
| <p>TYROSINEMIE = TYR</p> <p><u>Régime sans :</u> -Tyrosine +/- Phénylalanine</p> <p>(< 1 sur 1 000 000 naissances)</p> | <p>-TYR ANAMIX infant</p>  | | <p>-XPHEN TYR MAXAMAID</p>  | | <p>-XPHEN MAXAMUM</p>  | <p>TYR 2 secunda</p>  |
| | | | <p>TYR ANAMIX JUNIOR</p>  | | | |

Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5137-1. Code de la santé publique.
2. Directive 1999/21/CE de la Commission relative aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales - (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
3. Arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.
4. DIRECTIVES DIRECTIVE 2009/39/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 mai 2009 relative aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (refonte).pdf [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:124:0021:0029:FR:PDF>
5. Pigneret S, Raybaut C, Vernois J, Sinegre M, Poisson N. Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales : bases réglementaires et enjeux pour les pharmacies à usage intérieur. *Pharm Hosp Clin*. 1 juin 2015;50(2):210-8.
6. Code de la santé publique - Article L5137-2. Code de la santé publique.
7. Règlement (UE) n ° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) n ° 41/2009 et (CE) n ° 953/2009 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32013R0609 juin 29, 2013. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/609/oj/fra>
8. Règlement délégué (UE) 2016/128 de la Commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n ° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32016R0128 févr 2, 2016. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/128/oj/fra
9. La DGCCRF [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dgccrf>
10. Les missions de l'Agence | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-missions-de-lagence>
11. Code de la sécurité sociale - Article L165-1. Code de la sécurité sociale.
12. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
13. Traité de nutrition clinique de l'adulte - Eric Lerebours, Arnaud Basdevant, Martine Laville [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/traite-de-nutrition-clinique-de-l-adulte-9782257132833.html>
14. Code de la santé publique - Article R5126-9. Code de la santé publique.
15. referentiel-demande-dautorisation-pui-cnop-2015-1.pdf.
16. DUFAY B, Ecole Nationale de la Santé Publique. (E.N.S.P.). Rennes. FRA / com. Le contrôle sanitaire des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). 2003.

17. Follain C, Dupont Champion C, Capron R, Dumontet M, Gargala G, Université de Rouen. Les laits infantiles: analyse comparatives et rôle du pharmacien. s.l.: s.n.; 2015.
18. 1914 [Internet]. Guigoz. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.guigoz.fr/les-laboratoires-guigoz/plus-de-100-ans-dexperience/un-peu-dhistoire/1914>
19. Le Code International sur la commercialisation des substituts du lait maternel : les points clés. [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.illfrance.org/vous-informer/promotion-et-protection-de-l-allaitement/940>
20. Cochat P, Turck D, Vidailhet M, Goulet O. Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique - 2e édition - N°33. 1^{re} éd. Rueil-Malmaison: Doin; 2012. 662 p.
21. Goulet O, Beaufrère B, Bresson JL, Briend A, Ghisolfi J, Navarro J, et al. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 oct 2000;40(6):618-23.
22. Neocate LCP | Nutricia [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: [//www.nutriciamedical.be/fr-BE/Catalogue/Neocate/Neocate LCP](http://www.nutriciamedical.be/fr-BE/Catalogue/Neocate/Neocate LCP)
23. DGOS. Programme national de dépistage néonatal [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/DNN>
24. Centre de compétence maladie héréditaire du métabolisme [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/partenaires/centre-de-competence-maladie-hereditaire-du-metabolisme/>
25. Les maladies du catabolisme des AA [Internet]. Taranis. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.taranis-nutrition.com/votre-regime/guide-traitement/maladies-catabolisme-acides-amines/>
26. Maladies métaboliques monogéniques héréditaires rares : intervention dans le coût du traitement par un centre spécialisé - INAMI [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/endocriniennes-metaboliques/Pages/maladies-metaboliques-monogeniques-hereditaires-rares-intervention-cout-traitement-centre-specialise.aspx>
27. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://biochemical-pathways.com/#/map/1>
28. Accueil | Hôpital Necker-Enfants malades [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://hopital-necker.aphp.fr/>
29. Netgen. Erreurs innées du métabolisme : transition enfant-adulte [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-462/Erreurs-innees-du-metabolisme-transition-enfant-adulte>
30. Page d'accueil [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/page-d-accueil/>
31. Kouatchet A, Lebas E. Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzyme du cycle de l'urée. Réanimation. 1 août 2007;16(4):302-9.
32. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares, les cahiers d'Ophanet, Juin 2009 [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Liste_des_centres_de_competences_et_de_references_par_groupe.pdf
33. DGOS-PF4 - le groupe permanent du PNMR 2011/2016, Plan national maladies rares 2011-2016, 23 filières de santé maladies rares : une nouvelle ambition pour les maladies rares [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNMR_2015_-_Brochure_A5.pdf

34. HCSP. Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 mars [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>
35. SVT - Lycée Jaufred Rudel - Blaye - RR - 1s13tp1 [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://raymond.rodriguez1.free.fr/Textes/1s13tp1.htm>
36. Haute Autorité de Santé - Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments
37. Décret n°98-899 du 9 octobre 1998 modifiant le titre Ier du livre VII du code de la santé publique et relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant l'obstétrique, la néonatalogie ou la réanimation néonatale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 98-899 oct 9, 1998.
38. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons AFSSA Juillet 2005 [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-BIB.pdf>
39. Comité permanent de la restauration collective (France). Démarche HACCP en restauration : guide pour l'analyse des dangers : restauration commerciale, restauration collective à caractère social. Vol. 71 p. : ill.; 30 cm. Paris: Éditions BPI; 1998. 71 p.
40. Principes généraux d'hygiène alimentaire du Codex alimentarius, révision 4, 2003.
41. CCLIN Paris Nord Alimentation du nourrisson en collectivité pédiatrique - conditions de préparation et circuit des biberons -Guide de recommandations -Juin 1999.
42. CHRU - La biberonnerie du CHRU [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-besancon.fr/offre-de-soins/les-prises-en-charge-specifiques/la-biberonnerie-du-chru.html>
43. Biberonnerie [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.chi-poissy-st-germain.fr/fr/Biberonnerie-1002.html>
44. Biberonnerie - lactarium [Internet]. HÔPITAL SIMONE VEIL - Groupement Hospitalier Eaubonne-Montmorency. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hopital-simoneveil.fr/services/biberonnerie-lactarium/>
45. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours - Centre de nutrition pédiatrique (lactarium / biberonnerie) - Bretonneau [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/centre-de-nutrition-pediatrique-lactarium-biberonnerie-bretonneau/>
46. Lactariums et biberonnerie [Internet]. Lactariums et biberonnerie. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
47. Les services de l'hôpital [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ch-hagenau.fr/patients-visiteurs/les-services-de-lhopital/15-pole-femme-enfant/30-pediatrie/36-bibonnerie.html>
48. Code de la santé publique - Article R4311-2. Code de la santé publique.
49. Code de la santé publique - Article R4311-5. Code de la santé publique.
50. Code de la santé publique - Article R4311-7. Code de la santé publique.
51. Arrêté du 16 janvier 2006 relatif à la formation conduisant au diplôme d'Etat d'auxiliaire de puériculture.

52. Le glissement de tâches [Internet]. FNAAS. 2015 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.fnaas.fr/le-glissement-de-taches/>
53. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
54. Code de la santé publique - Article L5311-1. Code de la santé publique.
55. Schumacher L, Bertschy S, Landweer S, Goette J, Widmer N, Blatrie C. Produits thérapeutiques « frontière » : que faire ? *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2017;52(1):e14-5.
56. Règlement (CE) n o 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires [Internet]. OJ L, 32006R1925 déc 30, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1925/oj/fra>
57. Derbré S. Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? *Actual Pharm*. 1 mai 2010;49(496):14-9.
58. Que sont les compléments alimentaires ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>
59. APMnews - L'Académie de pharmacie demande l'interdiction de certains compléments alimentaires dangereux [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/story.php?objet=331618&idmail=PjsxFe42fDtm_2R4a6TVPSoxvg-C12KtFnIX3w12WYU8Co4o9fUi-CsJS8tKEoXroVugR8UMx9xyqZyR5cnDzAs1nmxQTGZTTjt0yIrM3jrUaWHxztgPA9coxQ0iwb5MI15oeZkEDtvMAoSfQW0to8hLJiNdUNqsZH65802MSrbKfeMIC8sujZErR6nqYjNsZH65802MSr5KjMj5HGghWxtwGjj9vGT
60. Règlement (UE) 2015/2285 de la Commission du 8 décembre 2015 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 854/2004 du Parlement européen et du Conseil fixant les règles spécifiques d'organisation des contrôles officiels concernant les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine au regard de certaines exigences applicables aux mollusques bivalves, aux échinodermes, aux tuniciers et aux gastéropodes marins vivants et l'annexe I du règlement (CE) n° 2073/2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32015R2285 déc 9, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2285/oj/fra>
61. Cynober L. Complément alimentaire, alicament, médicament : Qui est qui ? Ou faust revisité. *Cah Nutr Diététique*. 1 févr 2008;43(1):15-21.
62. Arrêté du 9 mai 2006 portant approbation de dispositions complétant et modifiant le règlement de sécurité contre les risques d'incendie et de panique dans les établissements recevant du public (parcs de stationnement couverts) (ERP).
63. OSAV O fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires. Critères de délimitation entre médicaments, denrées alimentaires et objets usuels [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/lebensmittel-und-ernaehrung/rechts-und-vollzugsgrundlagen/hilfsmittel-und-vollzugsgrundlagen/abgrenzungskriterien.html>
64. Casado M. Les produits frontières : réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire. 24 févr 2012;117.

65. OMS | Rapport sur la Santé dans le Monde 2002 - Réduire les risques et promouvoir une vie saine [Internet]. WHO. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/whr/2002/fr/>
66. développement systémique et humain [Internet]. développement systémique et humain. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.developpement-systemique-humain.com>
67. L'animal le plus dangereux pour l'homme n'a pas de dent ! [Internet]. Ouest-France.fr. 2016 [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sciences/animaux/l-animal-le-plus-dangereux-pour-l-homme-n-pas-de-dent-4533947>
68. Les paradigmes de la perception du risque - Céline Kermisch [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/les-paradigmes-de-la-perception-du-risque-9782743012106.html>
69. FERRIER-BATTNER A, CHAHWAKILIAN P, DE POUVOURVILLE G, Laboratoires Internationaux de Recherche. (L.I.R.). Observatoire du LIR. Paris. FRA, Chaire Santé Essec. Paris. FRA. Évolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000 - 2011). Paris: LIR; 2012 p. 33p.
70. Étude IPSOS, Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments », IPSOS Santé, janvier 2005. [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Le_rapport_des_Francais_et_des_Europeens.pdf
71. Caisse nationale d'Assurance Maladie, Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie, 11 juillet 2006 [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp10072006.pdf
72. APMnews - Décès de Naomi Musenga: une information judiciaire va être ouverte [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=10&objet=322925>
73. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>
74. CANTIN A, SARFATI L, CHARPIAT B. Perception de l'erreur médicamenteuse par les soignants dans un service d'urgences. RISQUES Qual EN MILIEU SOINS. 1 juin 2016;13(2):93-7.
75. Girard S, Hellot-Guersing M, Rivoire B, Derharoutunian C, Gadot A, Jarre C, et al. Face aux erreurs médicamenteuses, quelles sont l'expérience et la perception des professionnels de santé d'un centre hospitalier français ? Pharmactuel. 31 déc 2017;50(4):241-7.
76. DREES. L'état de santé de la population en France – Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique – Rapport 2011 - Fréquence et part d'évitabilité des événements indésirables graves dans les établissements de santé : les résultats des enquêtes ENEIS. 17/11/2011. [en ligne] [Réf. du 15/01/2016] [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2011_05_enquetes_ENEIS.pdf

77. S. Le Du, Partage d'expérience: Identito-Vigilance Services SMIG et SMIR-BS, Présentation Forum qualité HUG, 15.05.2014 [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/16972476-Hopitaux-universitaires-de-geneve-partage-experience-identito-vigilance-services-smig-et-smir-bs-etre-les-les-premiers-pour-vous-pour-s.html>
78. Macquart de Terline D, Hindlet P, Carmona B, Fratta A, Baud F, Fernandez C, et al. Sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital : audits de stockage des médicaments au plus près de l'administration et propositions d'amélioration. *Pharm Hosp Clin*. 1 juill 2018;53(3):213-22.
79. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(5 Suppl):1-36.
80. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13 Suppl 15:23-8.
81. Aubrion AR. Maladies métaboliques héréditaires à risque de décompensation en pédiatrie : améliorer la prise en charge du patient par la coordination entre les différents acteurs. 25 avr 2017;160.
82. Haute Autorité de Santé - Sécurité du patient [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1048545/fr/securite-du-patient
83. Haute Autorité de Santé - Protocole de coopération entre professionnels de santé [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1240280/fr/protocole-de-cooperation-entre-professionnels-de-sante
84. Point de situation sur les retraits-rappels de produits de nutrition infantile fabriqués par Lactalis [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/point-situation-sur-retraits-rappels-produits-nutrition-infantile-fabriques-par-lactalis>
85. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 3 mai 2016;353:i2139.
86. Debouck F, Rieger É, Petit H, Noël G, Ravinet L. Méthode Orion® : analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. *Cancer/Radiothérapie*. 1 mai 2012;16(3):201-8.
87. Haute Autorité de Santé - Grille ALARM, un outil pour structurer l'analyse des causes [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1215806/fr/grille-alarm-un-outil-pour-structurer-l-analyse-des-causes
88. Signalement-sante.gouv.fr - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>
89. ANSES-Ft-BilanNutrivigilance2016.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-BilanNutrivigilance2016.pdf>
90. Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T, Shigematsu Y, Yasushi A, Matsuyama G, et al. Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. avr 2014;56(2):286-8.
91. Sato Y, Wakabayashi K, Ogawa E, Kodama H, Mimaki M. Low serum biotin in Japanese children fed with hydrolysate formula. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. sept 2016;58(9):867-71.

92. Les freins à la déclaration des événements indésirables liés aux soins : une étude transversale au groupement hospitalier Edouard Herriot, CHU de Lyon. [Internet]. Pieros. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.pieros.org/etude/les-freins-a-la-declaration-des-evenements-indesirables-lies-aux-soins-une-etude-transversale-au-groupement-hospitalier-edouard-herriot-chu-de-lyon/>
93. Haute Autorité de Santé - Gestion des risques en équipe [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2854104/en/gestion-des-risques-en-equipe
94. Cuvelier L. L'ingénierie de la résilience : un nouveau modèle pour améliorer la sécurité des patients ? L'exemple de l'anesthésie. *Sante Publique* (Bucur). 4 oct 2013;Vol. 25(4):475-82.
95. Psiuk T. La résilience, un atout pour la qualité des soins. *Rech Soins Infirm*. 2005;N° 82(3):12-21.
96. Haute Autorité de Santé - Le développement d'une culture de sécurité [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1025226/fr/le-developpement-d-une-culture-de-securite
97. Amalberti R. Gestion des risques et facteurs humains — Rôle de la simulation. In: Boet S, Savoldelli G, Granry J-C, éditeurs. *La simulation en santé De la théorie à la pratique* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 21 mars 2019]. p. 3-14. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0469-9_1
98. Haute Autorité de Santé - Travailler en équipe [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1601003/fr/travailler-en-equipe
99. Cardenas D. Let not thy food be confused with thy medicine: The Hippocratic misquotation. *E-SPEN J*. 1 déc 2013;8(6):e260-2.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 4 |
| GLOSSAIRE | 6 |
| INTRODUCTION | 7 |
| PARTIE 1 : DADFMS, LAITS INFANTILES : MIEUX CONNAITRE | 8 |
| LES DADFMS | 9 |
| 1. Définition | 9 |
| 2. Réglementation | 10 |
| 2.1. Classification par composition nutritionnelle | 10 |
| 2.2. Classification par indication..... | 12 |
| 2.3. Classification par niveau de risque..... | 14 |
| 3. Circuit des produits | 14 |
| 3.1. Mission des instances | 14 |
| 3.1.1. Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)15 | |
| 3.1.2. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)... | 15 |
| 3.2. Mise sur le marché..... | 16 |
| 3.2.1. Procédure d'enregistrement | 16 |
| 3.2.2. Etiquetage | 17 |
| 3.2.3. Contrôles | 20 |
| 3.2.4. Remboursement et tarif | 21 |
| 3.3. Dispensation | 21 |
| 3.3.1. DADFMS et monopole pharmaceutique | 21 |
| 3.3.2. Mission optionnelle des PUI..... | 22 |
| 3.3.3. Missions des pharmacies d'officine..... | 25 |
| 3.3.4. Cas spécifique de l'AGEPS..... | 25 |
| 3.3.5. Circuit décentralisé pour les DADFMS «non à risque » | 25 |
| 3.3.6. Circuit centralisé pour les DADFMS « à risque » | 25 |
| 4. DADFMS et laits infantiles | 27 |
| 4.1.1. Composition des laits infantiles | 27 |
| 4.1.2. Laits DADFMS..... | 29 |
| 5. Synthèse | 29 |
| LES MALADIES METABOLIQUES | 32 |
| 1. Définition des Maladies Métaboliques Héritaires (MHM) | 32 |
| 1.1. Des pathologies rares et néanmoins très variées..... | 32 |
| 1.2. Une spécialité jeune et méconnue | 35 |
| 2. Prévalence de MHM | 36 |
| 3. Risque clinique | 37 |
| 4. Centres de référence et de compétence | 38 |
| 4.1. Définition | 38 |
| 4.2. Plan national maladies rares | 40 |
| 5. Cas du CHU d'Angers | 41 |
| 6. DADFMS utilisés dans les MHM | 41 |
| 6.1. Dénomination des produits | 41 |
| 6.2. Conditionnement des produits..... | 44 |
| BIBERONNERIE : QUI S'OCCUPE DES BIBERONS A L'HOPITAL ? | 48 |
| 1. Cadre réglementaire | 48 |
| 1.1. Principes Hazard analysis and control critical points (HACCP) | 49 |
| 1.2. Personnel impliqué..... | 50 |
| 1.3. Responsabilités | 52 |

| | | |
|--|--|------------|
| 2. | Lactariums | 54 |
| PRODUITS FRONTIERE | | 56 |
| 1. | Définitions | 56 |
| 2. | Médicament ou non, une limite floue | 59 |
| 2.1. | Médicament chez nous, complément alimentaire ailleurs : l'oxoglutarate d'ornithine | 60 |
| 2.2. | La vitamine C : médicament ou complément alimentaire ? Tout dépend de la dose | 60 |
| 3. | Discussion | 61 |
| PARTIE 2 : PERCEPTION DU RISQUE, ETUDE DES INCIDENTS DECLARES AUTOUR DES DADFMS DANS LES MHM ET PLAN D'ACTION | | 63 |
| PERCEPTION DU RISQUE | | 64 |
| 1. | Définitions | 64 |
| 2. | Perception paradoxale du risque en santé | 64 |
| 3. | Perception du risque médicamenteux | 67 |
| 3.1. | Dans la population générale..... | 67 |
| 3.2. | Chez les professionnels de santé | 69 |
| 4. | Perception du risque lors de la préparation de biberons..... | 72 |
| 4.1. | Risque infectieux | 72 |
| 4.2. | Risque d'erreur de produit | 73 |
| RETOUR D'EXPERIENCE DU CHU D'ANGERS..... | | 77 |
| 1. | Gestion des évènements indésirables liés aux produits de santé au CHU d'Angers..... | 77 |
| 2. | Les déclarations..... | 79 |
| 2.1. | Retraits de lot | 79 |
| 2.1.1. | LACTALIS..... | 79 |
| 2.1.2. | GUIGOZ..... | 81 |
| 2.2. | Erreurs sur le circuit des DADFMS | 81 |
| 2.2.1. | Erreur de prescription | 81 |
| 2.2.2. | Prescription incomplète (identitovigilance) | 82 |
| 2.2.3. | Erreurs de préparation | 83 |
| a) | Déroulé de l'incident du 31 décembre 2017 | 84 |
| b) | Analyse selon la méthode ORION | 90 |
| c) | Analyse selon la méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management) | 92 |
| d) | Bilan des causes | 93 |
| 2.3. | Autres erreurs n'impliquant pas la PUI | 95 |
| 2.3.1. | Erreurs de patients lors de l'administration de lait maternel | 95 |
| 2.3.2. | Erreur d'aliment | 95 |
| INCIDENTS DECLARES DANS LE DISPOSITIF NATIONAL DE NUTRIVIGILANCE ET REVUE DE LA LITTERATURE..... | | 96 |
| 1. | Nutrivigilance : définition | 96 |
| 2. | Bilan du dispositif de Nutrivigilance..... | 98 |
| 2.1. | Cas déclarés concernant les DADFMS dans la base nationale..... | 100 |
| a) | Bilan..... | 100 |
| b) | Erreurs de délivrance | 101 |
| 3. | Incidents retrouvés dans la littérature | 103 |
| BILAN..... | | 105 |
| ACTIONS MISES EN PLACE ET PERSPECTIVES | | 107 |
| 1. | Préambule | 107 |
| 2. | Connaissance des produits | 109 |
| 2.1. | Module de formation | 109 |
| 2.2. | Livret sur les DADFMS utilisées dans les MHM..... | 110 |
| 3. | Connaissance des circuits et des responsabilités..... | 112 |

| | | |
|----|---|------------|
| 4. | En résumé : ce que le Pharmacien doit savoir à chaque étape du circuit..... | 119 |
| 5. | Discussion et perspectives | 120 |
| | CONCLUSION | 122 |
| | ANNEXE 1 : ORGANIGRAMME DGCCRF | 123 |
| | ANNEXE 2 : RECAPITULATIF DES RETRAITS DE LOT SUCCESSIFS LACTALIS | 124 |
| | ANNEXE 3 : BILAN 2010-2014 NUTRIVIGILANCE..... | 125 |
| | ANNEXE 4 : EXTRAIT DE LA FORMATION DADFMS | 126 |
| | ANNEXE 5 : EXTRAIT DU LIVRET DADFMS | 127 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 128 |
| | TABLE DES MATIERES | 135 |
| | TABLE DES FIGURES | 138 |
| | TABLE DES TABLEAUX..... | 139 |

Table des figures

| | |
|---|-----|
| Figure 1: Carte mentale DADFMS..... | 9 |
| Figure 2: Différents niveaux de réglementation des DADFMS(5)..... | 11 |
| Figure 3: Exemple d'étiquetage d'un CNO (DADFMS non à risque, incomplet nutritionnellement) | 18 |
| Figure 4 : Contenu, présentation et expression de la déclaration nutritionnelle obligatoire(9) | 20 |
| Figure 5 : Circuit de demande d'ouverture d'activité optionnelle de PUI (NB : l'ARH est maintenant l'ARS depuis le 1 ^{er} avril 2010)(15)..... | 23 |
| Figure 6: Affiches Guigoz(18) | 28 |
| Figure 7: Différentes classifications des DADFMS | 30 |
| Figure 8 : Illustration d'une MHM par intoxication(25) | 34 |
| Figure 9 : Exemple d'un réseau métabolique contenant l'ensemble des connaissances disponibles dans les bases de données publiques(27)..... | 35 |
| Figure 10 : Cycle de l'urée (NAGS : N-acétyl glutamate synthétase, CPS : carbamylphosphate synthétase, OCT : ornithine carbamyl transférase, ASS : argininosuccinate synthétase, ASL : argininosuccinate lyase, ARG : arginase)(31) | 37 |
| Figure 11 : Exemple de produits Nutricia | 42 |
| Figure 12: Acides aminés et leurs abréviations à 1 et 3 lettres..... | 43 |
| Figure 13: Testez vos acquis | 44 |
| Figure 14 : Des produits semblables pour des indications très différentes | 45 |
| Figure 15: Le jeu des 7 différences | 45 |
| Figure 16 : Des noms et des conditionnements si différents pour des produits équivalents (leucine)..... | 46 |
| Figure 17: Etiquetage d'une boîte de XLYS, LOW TRY MAXAMAID où l'on retrouve l'indication..... | 47 |
| Figure 18: Classement des animaux les plus mortels pour l'Homme(67) | 66 |
| Figure 19 : Exemple de prescription de formule de biberon pour un enfant atteint de leucine | 74 |
| Figure 20 : Cadre général d'une démarche de gestion des risques..... | 78 |
| Figure 21: Boîtes de XLYS LOW TRY MAXAMAID® et XLEU MAXAMAID® | 83 |
| Figure 22 : Schéma métabolique des Acides Aminés ramifiés et impact de la leucine(77)..... | 85 |
| Figure 23: Comparaison entre les boîtes de PURAMINO® et de MSUD Secunda® | 88 |
| Figure 24: Analyse selon la méthode ORION® | 91 |
| Figure 25: Analyse selon la méthode ALARM | 93 |
| Figure 26 : Extrait du portail de signalement du ministère de la santé (signalement-sante.gouv.fr) | 98 |
| Figure 27: Déclarations enregistrées en Nutrivigilance pour les DADFMS dans les MHM..... | 100 |
| Figure 28: Comparaison entre HOM2 et MSUD2 | 101 |
| Figure 29 : Comparaison entre KetoCal et Sno-pro..... | 102 |
| Figure 30: Défaillances observées dans le circuit des DADFMS sous forme de laits | 106 |
| Figure 31 : Analyse fonctionnelle du processus biberonnerie (macroprocessus)..... | 113 |
| Figure 32 : Circuit des DADFMS à risque sous forme de lait : responsabilités, risques et contrôles..... | 115 |
| Figure 33: Logigramme sur la prise en charge alimentaire par lait en poudre des enfants hospitalisés | 117 |
| Figure 34: Exemple de monographie Thériaque | 120 |

Table des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1: Synthèse du cadre juridique des DADFMS | 30 |
| Tableau 2: Prévalence de quelques MHM en France | 36 |
| Tableau 3: Qui prépare les biberons dans les hôpitaux?(42-47). | 52 |
| Tableau 4 : Paradigme psychométrique du risque lié à l'erreur de produit lors de la préparation d'un biberon de DADFMS pour un enfant atteint de MHM | 76 |
| Tableau 5: Causes de l'EI | 94 |
| Tableau 6: Les vigilances sanitaires | 97 |
| Tableau 7: Les actions..... | 108 |
| Tableau 8 : Synthèse récapitulative du circuit des laits AU CHU d'Angers..... | 114 |
| Tableau 9: Produits gérés par l'UPC à réattribuer à la PUI | 118 |
| Tableau 10: Ce que le pharmacien référent doit savoir à chaque étape du circuit | 119 |

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Nina DURET-AUPY

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

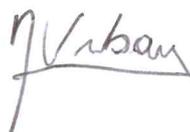
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

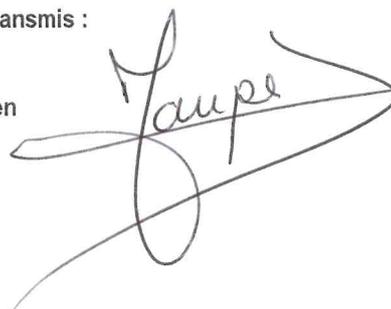


Tours, le :

27/06/19

Vu et Transmis :

Le Doyen



| |
|--|
| DURET-AUPY Nina N° 62 |
| PUI et Nutrivigilance: sécurisation du circuit des DADFMS et des laits infantiles |
| <p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>La délivrance des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales) fait partie des missions optionnelles des PUI. Suite aux retraits de lots de laits infantiles en décembre 2017 et à des erreurs graves concernant les DADFMS, nous avons cherché à améliorer leur circuit.</p> <p>Ce travail a pour but d'identifier les étapes à risque du circuit hospitalier des DADFMS sous forme de laits infantiles, de sensibiliser les professionnels de santé aux risques liés à leur utilisation et d'améliorer la connaissance de ces produits.</p> <p>Pour sécuriser le circuit il est d'abord nécessaire de mieux le connaître; ainsi, dans une première partie nous resituerons et clarifierons le contexte réglementaire, la définition des DADFMS, leur circuit, nous préciserons également la gestion des laits infantiles dans les établissements de santé. Dans une seconde partie, nous analyserons les incidents déclarés autour de ces DADFMS localement au CHU d'Angers et nationalement dans le cadre du dispositif de Nutrivigilance. De cette analyse nous déclinerons le plan d'action établi, en lien avec les acteurs de terrain, afin de sécuriser le circuit de ces produits, notamment via une meilleure perception des risques qui y sont associés.</p> |
| <p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Laits infantiles, Nutrivigilance, DADFMS, Denrées Alimentaires, Gestion des risques, PUI, pharmacie hospitalière, produits frontière, maladies métaboliques, perception du risque</p> |
| <p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mr le Pr Hassan ALLOUCHI (PU Faculté de Pharmacie de Tours) MEMBRES : Martine URBAN (Pharmacien PH CHU d'Angers) Sandy VRIGNAUD (Pharmacien PH CHU d'Angers) Dr Magalie BARTH (Médecin PH CHU d'Angers) Pr Olivier DUVAL (Pharmacien PU-PH, Faculté de Santé d'Angers)</p> |
| DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Angers le 27 juin 2019 |